

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ФАСТОВЕЦЬ ОЛЕКСАНДРА ПЕТРІВНА

УДК: 618.3-06:616.988.7:578.834:618.5-06:618.53-001.35-084

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПРОФІЛАКТИКА ДИСТРЕСУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З
КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ (COVID-19)**

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ О. П. Фастовець

Науковий керівник: **Воробей Людмила Ігнатівна**, доктор медичних
наук, професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

О. П. Фастовець. Профілактика дистресу плода у вагітних з коронавірусною інфекцією (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 (спеціалізація «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, 2025.

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти дистресу плода у вагітних з коронавірусною хворобою шляхом розробки та впровадження оптимізованого лікувально-профілактичного комплексу, диференційованого відносно виявлених порушень.

Аналіз медичної документації 731 пацієнтки, які під час вагітності перенесли коронавірусну хворобу, виявив легкий перебіг хвороби у 20,2 %, захворювання середньої тяжкості у 59,9%, критеріям тяжкого перебігу відповідав стан 19,8% пацієнток, причому у 5,6% стан був критичним. Найтяжчим перебігом у вагітних характеризувався штам Дельта вірусу SARS-CoV-2, а найлегшим, проте найбільш контагіозним був штам Омикрон.

У пацієнток, хворих на COVID-19, спостерігається підвищення частоти ускладнень вагітності, пологів та порушення стану дітей при народженні. У половини пацієнток відмічались ознаки плацентарної дисфункції (52,0 % проти 8,0 % у жінок без COVID-19, $p<0,05$), яка призвела до порушень стану плода: ЗРП у 21,0 % жінок (проти 3,0 %, $p<0,05$) та дистресу плода у 19,0 % випадків (проти 3,0 %, $p<0,05$). У третини пацієнток спостерігалось маловоддя (34,0 % проти 2,0 %, $p<0,05$), у 19,0 % - передчасні пологи (проти 4,0 %, $p<0,05$).

Аналіз медико-соціальних характеристик пацієнток та особливостей перебігу коронавірусної хвороби дозволив визначити потенційні фактори ризику дистресу плода виникнення у жінок, які хворіли на COVID-19 при вагітності. Достовірна різниця встановлена для таких факторів, як ускладнений

акушерсько-гінекологічний анамнез (28,0 % проти 12,0 %, $p < 0.05$; відношення шансів (ВШ) = 2,85 ДІ 1,20-6,76), екстрагенітальна патологія (24,0 % проти 11,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,56 ДІ 1,04-6,30), депресія (36,0 % проти 19,0 % $p < 0.05$; ВШ = 2,40 ДІ 1,12-5,15), патологія сечо-видільної системи (22,0 % проти 9,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,85 ДІ 1,09-7,43), серцево-судинні хвороби (12,0 % проти 3,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 4,41 ДІ 1,2-6,76). Найчастіше у пацієнток з дистресом спостерігалась надлишкова маса і ожиріння (42,0 % проти 18,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 4,1 ДІ 1,87-9,00). Особливо значимим для виникнення є ожиріння II-III ступеня (14,0 % проти 2,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 7,98 ДІ 1,59-39,98).

За характеристиками перебігу COVID-19 у більшій частини пацієнток захворювання до госпіталізації тривало більше 10 днів (38,0 % проти 21,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,31 ДІ 1,09-4,87), температура при госпіталізації вище 38 оС (66,0 % проти 43,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,31 ДІ 1,09-4,87). Киснева терапія проводилась у 72,0 % жінок (проти 39,0 % $p < 0.05$, ВШ = 4,02 ДІ 1,93-8,4), терапії більше 7 діб потребували 48,0 % пацієнток проти 15,0 % ($p < 0.05$, ВШ = 5,23 ДІ 2,40-11,42).

Більше половини пацієнток у групі з дистресом плода страждали на анемію (62,0 % проти 41,0 % у, $p < 0.05$; ВШ = 2,35 ДІ 1,17-4,71). Серед лабораторних показників можна відмітити підвищення концентрації аспартатамінотрансферази (АСТ) - у 46,0 % проти 21,0 % жінок ($p < 0.05$; ВШ = 3,20 ДІ 1,54-6,69) та Д-димеру (76,0 % проти 51,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 3,04 ДІ 1,43-6,49). Достовірно вища частота скарг на утруднення дихання/задишку (72,0 % проти 48,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,79 ДІ 1,34-5,79) та страх, тривогу (62,0 % проти 42,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,25 ДІ 1,12-4,52).

Серед маркерів запалення найбільш значущою виявилась концентрація С-реактивного протеїну (СРП) вище 50 мг/л, яка спостерігалась у 2,5 разу частіше (28,0 % проти 12,0 % відповідно, $p < 0.05$; ВШ = 4,13 ДІ 1,79-9,51). Статистично значиме також і підвищення інтерлейкіну-6 та прокальцитоніну.

Дистрес плода у пацієнток, які хворіли на COVID-19, часто поєднується з іншими ускладненнями вагітності та пологів, асоціюється з перинатальною смертністю (62,5 на 1000 народжених), порушенням стану новонароджених (асфіксія у 91,2 %, маса тіла менше 2500 г у 45,9 %, порушення ранньої неонатальної адаптації у 83,3 %, найчастіше неврологічні розлади у 58,3 %).

Дистрес плода при COVID-19 у жінки асоціюється з напруженням гормональної функції плаценти, що проявляється зниженим рівнем прогестерону (П) та естрадіолу (Е). Зниження співвідношення П/Е вказує на відносно превалювання естрогенів прогестероном.

Про патологічний стан плода свідчать суттєві порушення материнсько-плацентарно-плодового кровотоку: підвищення судинної резистентності в маткових артеріях та в артеріях пуповини, нульовий або реверсний кровотік в артеріях пуповини у 26,0 % пацієнток. Зниження пульсаційного індексу (PI) в середній мозковій артерії плода вказує внутрішньоутробну гіпоксію, яка запускає централізацію кровообігу для захисту мозку плода, чому відповідає зниження церебро-плацентарного відношення (CPR) до небезпечного рівня нижче 5-го центиля у 76,0 % пацієнток. На дистрес плода вказують і зміни КТГ (патологічна БЧСС, збільшення тривалості ділянок монотонного ритму, амплітуди миттєвих осциляцій, у деяких випадках «термінальні» типи кривих) та зниження бальної оцінки БПП. За показником короткої варіабельності (STV) відповідно до критеріїв Dawes/Redman у більшості (62,5 %) жінок спостерігались виражені ознаки гіпоксії, у 22,5 % - тяжкої гіпоксії, а 4,0 % - критичний стан, що призвів до загибелі плода.

Патоморфологічні, гістологічні та імуногістохімічні дослідження структур плаценти показали, що порушення стану плода при COVID-19 формується в результаті плацентарної недостатності різного ступеня вираженості і розповсюженості. В пуповині та оболонках – виражений набряк, дисмукоїдоз, крововиливи, в окремих випадках ознаки тромбоутворення, подекуди – ознаки амніоніту в оболонках. В тканині самої плаценти

спостерігався набряк, ущільнення паренхіми, виражені та розповсюджені дисциркуляторні розлади у вигляді зон ішемії та інфарктів внаслідок тромбоутворення в судинах середнього та дрібного калібру, великі ділянки відкладання фібрину у міжворсинчастих просторах, збільшення міжворсинчастого фібрину, міжворсинчастий тромбоз, дисоційоване дозрівання ворсин, недозрілі ворсини, синцитіальні бруньки, проліферація синцитотрофобласту, сегментарно ангіоматоз ворсин. В більшості випадків хронічна лімфо-гістіоцитарна клітинна інфільтрація ворсин та інтервіллозит, ознаки васкуліту.

Позитивна імуногістохімічна експресія макрофагів в різних ділянках плаценти зі збільшенням абсолютної кількості CD68+-клітин та Т-лімфоцитів (ІГХД з МКА до CD3) може вказувати на зміни місцевих імунних реакцій та виражену запальну реакцію у відповідь на вірус. Встановлено вогнищеву виражену експресію ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE2) імунними клітинами та ендотеліоцитами судин плаценти при зниженому коефіцієнті яскравості (КЯ) вказує на можливий вплив вірусу SARS-Cov-2 на плаценту, а отже і на стан плода. При дистресі плода відмічається максимально виражена експресія дифузного характеру моноклональних антитіл (МКА) до фактору фон Віллебранда (ФВ) ендотеліоцитами судин пуповини та хоріального дерева відображає пошкодження ендотелію та схильність до тромботичних ускладнень.

Генетичними детермінантами захворюваності на COVID-19 у вагітних можуть бути носійство гомозиготної інсерції T2/T2 PROGINS, генотипу GG ESR1 A351G rs9340799 та гетерозиготного 4b/4a поліморфізму eNOS 4b/4a VNTR- rs61722009, епігенетично - гіперметилування промоторної ділянки гена ESR1. Гіперметилування промоторної ділянки гена ESR1 є фактором ризику як самого COVID-19, так і дистресу плода у вагітних з COVID-19 (ВШ = 5,57; ДІ 1,42-21,86, $p < 0,05$).

Найвищий ризик дистресу плода у жінок з носійством «короткого» варіанту (чотири замість 5 повторів) 4a поліморфізму 4b/4a VNTR гена eNOS (ВШ = 5,44; ДІ 1,41-21,05, $p < 0,05$) та мутантного алелю G поліморфізму гену ESR1 A351G (ВШ = 4,33; ДІ 1,15-16,32, $p < 0,05$). Аналіз міжгенної взаємодії за алелями поліморфізмів генів ESR1 A351G та 4b/4a eNOS показав високу прогностичну значимість комбінації G+4a (ВШ = 7,43; ДІ 1,78-31,04, $p < 0,05$). Найвищу прогностичну значимість щодо прогнозування дистресу плода у пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, продемонструвала комбінація Гіперметилування ESR1+G+4a (ВШ = 10,23; ДІ 1,12-93,25, $p < 0,05$).

Розроблений алгоритм прогнозування дистресу плода при COVID-19 у вагітної включає 12 показників з відношенням шансів (ВШ) 3 і більше, які згруповані у 4 блоки (генетико-епігенетичні дослідження, тяжкість захворювання, соматична патологія, лабораторні дані), кожному показнику поставлена у відповідність певна кількість балів. Для оцінки ризиків послідовно підраховується кількість балів: високий ризик – 7 і більше, помірний – 3-6, низький – до 3 балів. Чутливість алгоритму 80,0 %, специфічність 66,7 %, точність – 70,0 %.

Розроблена удосконалена схема ведення вагітної з COVID-19 з метою профілактики дистресу, яка включає оцінку ризику дистресу плода і стратифікований за ступенем ризику комплекс заходів спостереження та лікування. Проведена оцінка підтвердила ефективність запропонованої схеми, головним досягненням якої стало достовірне зниження частоти дистресу плода (6,7 % проти 30,0 %, $p < 0,05$; ВШ = 0,17 ДІ 0,03-0,85),

Ключові слова: вагітність, COVID-19, дистрес плода, фактори ризику, акушерські та перинатальні ускладнення, плацента, плацентарна дисфункція, гіпоксія плода, профілактика.

ANNOTATION

O. P. Fastovets. Prevention of fetal distress in pregnant women with coronavirus infection (COVID-19). Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (14.01.01 Obstetrics and Gynecology). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine; 2023.

The dissertation is devoted to reducing the frequency of fetal distress in pregnant women with coronavirus disease by developing and implementing an optimized treatment and prevention complex, differentiated according to the identified disorders.

Analysis of medical records of 731 patients who had coronavirus disease during pregnancy revealed a mild course of the disease in 20.2%, moderate disease in 59.9%, 19.8% of patients met the criteria for severe disease, and 5.6% were in critical condition. The most severe course in pregnant women was characterized by the Delta strain of the SARS-CoV-2 virus, and the mildest, but most contagious, strain was the Omicron.

In patients with COVID-19, an increased frequency of complications of pregnancy, childbirth, and impaired condition of children at birth is observed. Half of the patients had signs of placental dysfunction (52.0% vs. 8.0% in women without COVID-19, $p < 0.05$), which led to fetal abnormalities: preeclampsia in 21.0% of women (vs. 3.0%, $p < 0.05$) and fetal distress in 19.0% of cases (vs. 3.0%, $p < 0.05$). A third of the patients had oligohydramnios (34.0% vs. 2.0%, $p < 0.05$), and 19.0% had preterm labor (vs. 4.0%, $p < 0.05$).

Analysis of the medical and social characteristics of the patients and the characteristics of the course of the coronavirus disease allowed us to identify potential risk factors for fetal distress in women who had COVID-19 during pregnancy. A significant difference was established for such factors as complicated obstetric and gynecological history (28.0% vs. 12.0%, $p < 0.05$; OR = 2.85 CI 1.20-6.76), extragenital pathology (24.0% vs. 11.0%, $p < 0.05$; OR = 2.56 CI 1.04-6.30), depression (36.0% vs. 19.0% $p < 0.05$; OR = 2.40 CI 1.12-5.15), pathology of the urinary system (22.0% vs.

9.0%, $p < 0.05$; OR = 2.85 CI 1.09-7.43), cardiovascular diseases (12.0% vs. 3.0%, $p < 0.05$; OR = 4.41 CI 1.2-6.76). Overweight and obesity were most common in patients with distress (42.0% vs. 18.0%, $p < 0.05$; HR = 4.1 CI 1.87-9.00). Obesity of II-III degree is especially significant for the occurrence (14.0% vs. 2.0%, $p < 0.05$; HR = 7.98 CI 1.59-39.98).

According to the characteristics of the course of COVID-19, the disease in most patients before hospitalization lasted more than 10 days (38.0% vs. 21.0%, $p < 0.05$; HR = 2.31 CI 1.09-4.87), the temperature upon hospitalization was above 38 °C (66.0% vs. 43.0%, $p < 0.05$; HR = 2.31 CI 1.09-4.87). Oxygen therapy was performed in 72.0% of women (vs. 39.0% $p < 0.05$, HR = 4.02 CI 1.93-8.4), therapy for more than 7 days was required by 48.0% of patients against 15.0% ($p < 0.05$, HR = 5.23 CI 2.40-11.42).

More than half of the patients in the fetal distress group suffered from anemia (62.0% vs. 41.0%, $p < 0.05$; OR = 2.35 CI 1.17-4.71). Among the laboratory parameters, an increase in the concentration of aspartate aminotransferase (AST) can be noted - in 46.0% vs. 21.0% of women ($p < 0.05$; OR = 3.20 CI 1.54-6.69) and D-dimer (76.0% vs. 51.0%, $p < 0.05$; OR = 3.04 CI 1.43-6.49). Significantly higher frequency of complaints of difficulty breathing/shortness of breath (72.0% vs. 48.0%, $p < 0.05$; OR = 2.79 CI 1.34-5.79) and fear, anxiety (62.0% vs. 42.0%, $p < 0.05$; OR = 2.25 CI 1.12-4.52).

Among the markers of inflammation, the most significant was the concentration of C-reactive protein (CRP) above 50 mg/l, which was observed 2.5 times more often (28.0% vs. 12.0%, respectively, $p < 0.05$; OR = 4.13 CI 1.79-9.51). An increase in interleukin-6 and procalcitonin is also statistically significant.

Fetal distress in patients with COVID-19 is often combined with other complications of pregnancy and childbirth, is associated with perinatal mortality (62.5 per 1000 births), impaired neonatal condition (asphyxia in 91.2%, body weight less than 2500 g in 45.9%, impaired early neonatal adaptation in 83.3%, most often neurological disorders in 58.3%).

Fetal distress in COVID-19 in women is associated with stress of the hormonal function of the placenta, which is manifested by reduced levels of progesterone (P) and

estradiol (E). A decrease in the P/E ratio indicates the relative prevalence of estrogens over progesterone.

Fetal distress is indicated by significant disturbances in maternal-placental-fetal blood flow: increased vascular resistance in the uterine arteries and in the umbilical arteries, zero or reverse blood flow in the umbilical artery in 26.0% of patients. A decrease in the pulsatility index (PI) in the fetal middle cerebral artery indicates intrauterine hypoxia, which triggers the centralization of blood flow to protect the fetal brain, which corresponds to a decrease in the cerebro-placental ratio (CPR) to a dangerous level below the 5th centile in 76.0% of patients. Fetal distress is also indicated by changes in CTG (decreased heart rate, increased duration of monotonic rhythm sections, amplitude of instantaneous oscillations, in some cases "terminal" types of curves) and a decrease in the fetal biophysical profile score. According to the short-term variability (STV) index according to the Dawes/Redman criteria, the majority (62.5%) of women had pronounced signs of hypoxia, 22.5% had severe hypoxia, and 4.0% had a critical condition that led to fetal death.

Pathomorphological, histological and immunohistochemical studies of the structures of the placenta showed that fetal disorders in COVID-19 are formed as a result of placental insufficiency of varying degrees of severity and prevalence. In the umbilical cord and membranes - pronounced edema, dysmucoidosis, hemorrhages, in some cases signs of thrombosis, in some places - signs of amnionitis in the membranes. In the tissue of the placenta itself, edema, parenchymal compaction, pronounced and widespread dyscirculatory disorders in the form of zones of ischemia and infarctions due to thrombosis in medium and small caliber vessels, large areas of fibrin deposition in intervillous spaces, an increase in intervillous fibrin, intervillous thrombosis, dissociated villi maturation, immature villi, syncytial buds, syncytotrophoblast proliferation, segmental villous angiomas were observed. In most cases, chronic lymphohistiocytic cellular infiltration of the villi and intervillous space, signs of vasculitis.

Positive immunohistochemical expression of macrophages in different parts of the placenta with an increase in the absolute number of CD68+ cells and T-lymphocytes

(IGCD from MAC to CD3) may indicate changes in local immune reactions and a pronounced inflammatory reaction in response to the virus. Focal pronounced expression of ACE2 by immune cells and endothelial cells of placental vessels with a reduced brightness coefficient (QC) was established, indicating a possible impact of the SARS-Cov-2 virus on the placenta, and therefore on the condition of the fetus. In fetal distress, the most pronounced expression of the diffuse nature of the MCA to von Willebrand factor (VF) by endothelial cells of the umbilical cord and chorionic tree vessels is noted, reflecting endothelial damage and a predisposition to thrombotic complications.

Genetic determinants of COVID-19 morbidity in pregnant women may include homozygous T2/T2 PROGENS insertion, GG ESR1 A351G rs9340799 genotype and heterozygous 4b/4a eNOS 4b/4a VNTR-rs61722009 polymorphism, epigenetically - hypermethylation of the promoter region of the ESR1 gene. Hypermethylation of the promoter region of the ESR1 gene is a risk factor for both COVID-19 itself and fetal distress in pregnant women with COVID-19 (OR = 5.57; CI 1.42-21.86, $p < 0.05$).

The highest risk of fetal distress was in women carrying the “short” variant (four instead of 5 repeats) of the 4a polymorphism of the 4b/4a VNTR of the eNOS gene (OR = 5.44; CI 1.41-21.05, $p < 0.05$) and the mutant G allele of the ESR1 A351G gene polymorphism (OR = 4.33; CI 1.15-16.32, $p < 0.05$). Analysis of intergenic interaction by alleles of the ESR1 A351G and 4b/4a eNOS gene polymorphisms showed a high prognostic significance of the G+4a combination (OR = 7.43; CI 1.78-31.04, $p < 0.05$). The highest prognostic significance in predicting fetal distress in patients who had COVID-19 during pregnancy was demonstrated by the combination of ESR1+G+4a Hypermethylation (HR = 10.23; CI 1.12-93.25, $p < 0.05$). The developed algorithm for predicting fetal distress in COVID-19 in pregnant women includes 12 indicators with HR of 3 or more, which are grouped into 4 blocks (genetic and epigenetic studies, severity of the disease, somatic pathology, laboratory data), each indicator is assigned a certain number of points. To assess the risks, the number of points is sequentially calculated: high risk - 7 and more, moderate - 3-6, low - up to 3 points. The sensitivity of the algorithm is 80.0%, specificity 66.7%, accuracy - 70.0%. An improved scheme for

managing a pregnant woman with COVID-19 for the prevention of distress, which includes a risk assessment of fetal distress and a risk-stratified set of surveillance and treatment measures. The evaluation confirmed the effectiveness of the proposed scheme, the main achievement of which was a significant reduction in the frequency of fetal distress (6.7% vs. 30.0%, $p < 0.05$; OR = 0.17 CI 0.03-0.85),

Key words: pregnancy, COVID-19, fetal distress, risk factors, obstetric and perinatal complications, placenta, placental dysfunction, fetal hypoxia, prevention.

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Камінський, В., Воробей, Л., Жданович, О., Корнієнко, С., Коломійченко, Т., Фастовець, О. Клініко-генетичні детермінанти тяжкого перебігу COVID-19 у вагітних. Репродуктивна ендокринологія. 2022. 3(65). 38–43. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65.38-43> *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*
2. Воробей Л.І., Фастовець О.П. Особливості перебігу вагітності у жінок з коронавірусною хворобою Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2022. 2 (50): 10-16 DOI: 10.35278/2664-0767.2(50).2023.274973 *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*
3. Камінський В. В., Воробей Л. І., Гервасьок О. І., Ткачук Р. Р., Фастовець О. П. Основні аспекти діагностики та профілактики акушерської та перинатальної патології у вагітних з коронавірусною хворобою Covid-19. Вістник проблем біології і медицини. 2022, 4 (167), 151-159 DOI: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-151-159 *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*
4. Воробей Л.І., Фастовець О.П. Особливості впливу еволюції коронавірусної інфекції на перебіг вагітності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України, 2024. 2 (54): 5-8 [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(54\).2024.321576](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(54).2024.321576) *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*
5. Дядик, О.О., Фастовець О.П. Перебіг вагітності, пологів, морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти у вагітних з

коронавірусною хворобою COVID-19. Медична інформатика та інженерія. 2023. 3: 60–68. DOI:<https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2022.3.13378>. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*

6. Воробей Л. І., Гервазюк О. І., Фастовець О. П. Акушерські та перинатальні ускладнення у вагітних з хоріоамніонітом. World Science. 2022. 3(75). doi:[10.31435/rsglobal_ws/30042022/7802](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30042022/7802). *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*

7. Kaminsky V., Kolomiichenko T., Vorobei L., Zhdanovych O., Fastovets O. Some genetic aspects of covid-19 severe course in pregnant women. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology. 2024, Volume 293, 50 *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка тез доповіді).*

ЗМІСТ

Перелік скорочень, умовних позначень, символів, одиниць та термінів	15
Вступ.....	17
Розділ 1 Дистрес плода при COVID-19. Сучасні аспекти проблеми	22
1.1. Дистрес плода. Термінологія	25
1.2. Етіологія гіпоксії плода.....	29
1.3. Моніторинг стану плода.....	38
1.4. Профілактика і лікування дистресу плода.....	39
1.5. Вплив COVID-19 на перебіг вагітності та стан плода.....	42
1.6. Дистрес плода при COVID-19 у жінки.....	49
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження	54
Розділ 3 Особливості перебігу COVID-19 при вагітності та його вплив на виникнення дистресу плода.....	69
Розділ 4 Стан материнсько-плацентарно-плодового комплексу в жінок, які хворіли на COVID-19 при вагітності.....	89
Розділ 5 Генетико-епігенетичні передумови дистресу плода при COVID-19 у матері.....	108
Розділ 6 Профілактика дистресу плода у вагітних з коронавірусною інфекцією (COVID-19).....	122
Розділ 7. Аналіз і узагальнення результатів дослідження	139
Висновки	157
Практичні рекомендації	160
Список використаних джерел	161
Додатки.....	185

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ

БПП	— біофізичний профіль плода
ГРВІ	— гостра респіраторно-вірусна інфекція
ГП	— група порівняння
ЕКГ	— електрокардіографія
Е	— естрадіол
ЗРП	— затримка росту плода
ІГХД	— імуногістохімічне дослідження
ІМТ	— індекс маси тіла
КГ	— контрольна група
КТГ	— кардіотокографія
КЯ	— коефіцієнт яскравості
МКА	— моноклональні антитіла
НМГ	— низькомолекулярний гепарин
НСТ	— нестресовий тест
ОГ	— основна група
ПЛР	— полімеразна ланцюгова реакція
П	— прогестерон
СМА	— середньої мозкової артерія
СРП	— С-реактивний протеїн
ЧСС	— Частота серцевих скорочень
ФВ	— фактор фон Віллебранда
ЦПВ	— церебро-плацентарне відношення
УЗД	— ультразвукове дослідження
ACE	— ангіотензинперетворюючий фермент
COVID-19	— коронавірусне захворювання
SARS-CoV-2	— Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

eNOS	– ендотеіальна синтаза NO
EPDS	– Edinburgh Postnatal Depression Scale
ESR1	– Естрогеновий рецептер 1
NO	– Оксид азоту
CD3	– Маркер субпопуляції Т-лімфоцитів
CD68+	– цитохімічний маркер моноцитів/макрофагів
CPR	– церебро-плацентарне відношення
PON	– параоксоназа-1
STV	– короткочасна варіабельність серцевого ритму плода
PI	– пульсаційний індекс
IR	– індекс резистентності

ВСТУП

Актуальність теми.

Хоча організація доступної та якісної перинатальної допомоги завжди була в центрі уваги системи охорони здоров'я в Україні, розробляються і виконуються державні програми збереження репродуктивного здоров'я, покращення демографічної ситуації в Україні [1], сучасна демографічна катастрофа свідчить про актуальність перинатальної охорони плода та новонародженого, важливість збереження життя та здоров'я кожної дитини на особливо високий рівень.

Дистрес плода - клінічні та/або лабораторно-інструментальні ознаки, що вказують на порушення стану плода, найбільш ймовірно зумовлені кисневою недостатністю (гіпоксія), не виключені також інші причини, зокрема материнська інфекція. Гіпоксія плода - одне з найбільш поширених ускладнень вагітності, яке може призводити до змін структури та функції мозку; обумовлювати неврологічні та когнітивні розлади [189]. Гіпоксія плода зустрічається у 10% усіх вагітностей і є причиною перинатальних втрат у 40% спостережень. Гіпоксія плода є найчастішою причиною мертвонародження, гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, церебрального паралічу та неонатальної смертності [186].

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), спричинена новим коронавірусом SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), швидко поширилася в багатьох країнах і стала причиною глобальної надзвичайної ситуації в охороні здоров'я [44, 195]. Вірус вражає всіх, від дорослих і підлітків до дітей, і особливо небезпечний для вагітних жінок і новонароджених [151].

Коронавірусна хвороба може спричинити серйозні ускладнення під час вагітності, впливає на перинатальні наслідки. Літературні дані вказують, що гіпоксемія матері внаслідок дихальної недостатності, яка призводить до

недостатнього постачання кисню до плаценти та плода, може спричинити дистрес плода [126]. Наразі вчені обговорюють, чи є такий дистрес результатом прямого вірусного впливу чи пошкодження плаценти, викликаного імунною відповіддю матері. Тому потрібні подальші дослідження, щоб визначити механізми внутрішньоутробного дистресу, спричиненого SARS-CoV-2 у матері [114].

З огляду на вищевикладене, дослідження механізмів виникнення та пошуку можливостей профілактики дистресу плода, пов'язаного з COVID-19 у матері є актуальним напрямком акушерства та перинатології.

Мета і завдання дослідження. Знизити частоту дистресу плода у вагітних з коронавірусною хворобою шляхом оптимізації лікувально-профілактичного комплексу, стратифікованого за ступенем ризику.

Завдання:

1. Дослідити перебіг вагітності, пологів, стан плода і новонародженого, встановити частоту розвитку дистресу плода у вагітних з коронавірусною хворобою (COVID-19).
2. Встановити механізми розвитку дистресу плода як клінічного прояву плацентарної дисфункції шляхом визначення гормонального статусу та особливостей материнсько-плацентарно-плодової гемодинаміки у вагітних з коронавірусною хворобою.
3. Визначити патоморфологічні особливості плаценти вагітних з коронавірусною хворобою на основі гістологічного та імуногістохімічного дослідження плаценти та їх зв'язок з дистресом плода.
4. Дослідити генетично-епігенетичну обумовленість розвитку дистресу плода у вагітних з коронавірусною інфекцією.
5. Встановити фактори ризику і розробити модель прогнозування дистресу плода у вагітних з коронавірусною інфекцією.

6. Розробити патогенетично обґрунтовану систему ведення вагітних з коронавірусною інфекцією (COVID-19) з метою профілактики дистресу плода, оцінити ефективність її застосування.

Об'єкт дослідження – дистрес плода у вагітних з COVID-19.

Предмет дослідження – акушерський і соматичний анамнез пацієнток з коронавірусною інфекцією, особливості перебігу вагітності, пологів, стан плода та новонародженого, гормональна регуляція, стан материнсько-плацентарно-плодової гемодинаміки, морфологічні та імуногістохімічні характеристики плаценти, генетико-епігенетичні показники, фактори ризику, лікувально-профілактичні заходи.

Методи дослідження: анамнестичні, загальноклінічні, ультразвукові дослідження з доплерометрією, кардіотокографія, біохімічні, морфологічні, імуногістохімічні, генетично-молекулярні, статистичні.

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

Дослідження, наведені в дисертаційній роботі, є фрагментом комплексної НДР «Розробка тактики ведення вагітності після перенесеного грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій» (№ державної реєстрації 0121U100447), що виконувалась відповідно до плану НДР кафедри акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ імені П.Л. Шупика.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше встановлено частоту дистресу плода у пацієнток, хворих на COVID-19, яка склала 19,0 %, ускладнення розвивається на тлі плацентарної дисфункції у 52,0 % цих жінок.

Оновлено уявлення про патогенез дистресу плода при COVID-19 у матері, який має генетико-епігенетичну обумовленість (носійство варіанту 4a поліморфізму 4b/4a VNTR гена eNOS та мутантного алелю G поліморфізму гену ESR1 A351G, гіперметилування промоторної ділянки гена ESR1), сполучається з соматичною патологією (серцево-судинна патологія, ожиріння), тяжкістю перебігу за необхідністю в кисневій підтримці та лабораторними

показниками, які вказують на високий рівень запалення, пошкодження ендотелію та ризик тромбоутворення.

Вперше показано, що морфологічним субстратом розвитку дистресу плода при COVID-19 у матері плацентарна недостатність, обумовлена судинними (наявність зон ішемії та інфарктів, крововиливи та тромбоутворення, при імуногістохімічному дослідженні - виражена експресія до фактору фон Віллебранда), запальними (набряки, васкуліти, інтервіллозит, амніоніт) та імунними (позитивна імуногістохімічна реакція зі збільшенням абсолютної кількості CD68+-клітин та Т-лімфоцитів - CD3) порушеннями в плаценті під впливом вірусу SARS-Cov-2 (вогнищева виражена експресія ACE2 імунними клітинами та ендотеліоцитами судин зі зниженим коефіцієнтом яскравості).

Представлено новий алгоритм прогнозування дистресу плода при COVID-19 у вагітної, який на основі аналізу найбільш інформативних 12 показників (генетико-епігенетичні дослідження, тяжкість захворювання, соматична патологія, лабораторні дані) дозволяє стратифікувати ризик дистресу плода: високий, помірний, низький. Чутливість алгоритму 80,0 %, специфічність 66,7 %, точність – 70,0 %.

Удосконалено схему ведення вагітної з COVID-19 з метою профілактики дистресу, яка включає оцінку ризику дистресу плода і стратифікований за ступенем ризику комплекс заходів спостереження та лікування, дозволяє знизити частоту дистресу плода у 4,5 разу.

Практичне значення одержаних результатів.

Для впровадження в клінічну практику акушерсько-гінекологічного профілю запропоновано новий високочутливий (80,0 %) алгоритм оцінки ризику дистресу плода при COVID-19 у вагітної шляхом підрахунку балів за 12 факторами ризику (високий ризик – 7 і більше, помірний – 3-6, низький – до 3 балів) та удосконалену тактику ведення вагітної з COVID-19 з метою профілактики дистресу, яка включає оцінку ризику дистресу плода і

стратифікований за ступенем ризику комплекс заходів спостереження та лікування, для зручності застосування рекомендована тактика представлена у вигляді алгоритму.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота - самостійне наукове дослідження авторки, виконане під керівництвом доктора медичних наук, професора кафедри репродуктивної та пренатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України Воробей Людмили Ігнатівни. За участі наукового керівника обрано напрям дослідження, сформульовано мету і завдання, обрані методи дослідження. Здобувачкою самостійно проведено ретроспективний аналіз 400 історій пологів пацієнток, які перенесли COVID-19 при вагітності (основна група ОГ1) у порівнянні зі 100 історіями пологів жінок (контрольна група КГ), у документації яких не відображено захворювання на COVID-19 або інші ГРВІ при вагітності. Комплексно обстежено 250 вагітних жінок: основна група 2 (ОГ2) 50 пацієнток з COVID-19, у яких було діагностовано дистрес плода, група порівняння (ГП2) - 100 жінок з COVID-19 без ускладнення вагітності дистресом плода та контрольна група – 100 вагітних, які не хворіли на COVID-19. Усі клінічні, лабораторні та інструментальні дослідження проводились авторкою особисто або за її безпосередньої участі. Дисертантка самостійно визначила фактори ризику, розробила алгоритм прогнозування дистресу плода при COVID-19 у жінки, проведена перевірка його точності. Дисертантка самостійно розробила комплекс лікувально-профілактичних та організаційних заходів для вагітних з коронавірусною інфекцією (COVID-19) з метою профілактики дистресу плода, впровадила її в акушерську практику, провела перевірку ефективності. Статті, в яких відображені результати роботи написані у співавторстві зі співробітниками кафедри, проте вклад здобувачки у їх написання і оформлення є найбільш вагомим. Загалом внесок авторки у виконання роботи є основним.

Апробація результатів роботи

Основні положення роботи представлені і обговорювалися на наступних наукових форумах: Міждисциплінарний науковий конгрес з міжнародною участю «Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та перинатології» (11 - 12 листопада 2021 р. м.Київ), Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичн конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27-28 жовтня 2022 р., Київ), Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково–практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (5-6.10.2023 Ужгород), II міждисциплінарна науково-практична конфренція з міжнародною участю «Читання імені професора Олександра Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі 4п концепції системи охорони здоров'я» (28-29.04.2023 р., м.Одеса), 28-й конгрес Європейської Ради та Коледжу з Акушерства та Гінекології EBCOG (18-20 травня 2023, м.Краків, Польща), Всесвітній конгрес FIGO (9-13 жовтня 2023 р., м.Париж, Франція).

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 6 наукових робіт, з яких 5 статей в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, зокрема, 2 у виданні, включеному до міжнародної наукометричної бази Scopus, одна – у виданні країн Євросоюзу.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена на 188 сторінках тексту і складається з вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та переліку використаних джерел, який включає 203 посилання і займає 25 сторінок. Робота ілюстрована 31 таблицею, 22 рисунками, які займають 9 сторінок.

Розділ 1

ДИСТРЕС ПЛОДА ПРИ COVID-19. СУЧАСНІ АСПЕКТИ

Демографічна ситуація в Україні залишається негативною впродовж всього періоду незалежності внаслідок зниження народжуваності і підвищення смертності населення. Починаючи з 1991 р. смертність в країні перевищує народжуваність. Ця негативна тенденція ще більш поглибилась внаслідок початку війни з Російською Федерацією (РФ) у 2014 р., пандемії Covid-19 у 2020-2023 рр. та повномасштабного вторгнення РФ у лютому 2022 р. [7].

Ще у 2020 році в Україні коефіцієнт народжуваності становив 1,22 на одну жінку і був одним з найнижчих у світі [16].

На думку Е.Лібанової, директорки Інституту демографії та соціальних досліджень, «Разом із довоєнним спадом народжуваності, міграцією молодих кадрів та старінням нації на Україну очікує нова демографічна яма, що в перспективі підірве ринок праці та спричинить дефіцит бюджету» [23].

Значні масштаби та темпи міграції внаслідок військових дій, людські втрати військових та цивільних осіб створюють безпрецедентну загрозу для демографічної і соціальної безпеки держави. Отже, проблема покращення демографічної ситуації України буде стояти вкрай гостро протягом наступних десятиліть.

У 2024 р. розпочата розробка Стратегії демографічного розвитку України на період до 2040 року, в проєкті якої виділено шість стратегічних цілей, перша з яких - це забезпечення умов для зростання народжуваності, підтримка жінки, родини [7].

Хоча організація доступної та якісної перинатальної допомоги завжди була в центрі уваги системи охорони здоров'я в Україні відповідно державних програм збереження репродуктивного здоров'я та поліпшення демографічної ситуації в Україні [1], сучасна демографічна катастрофа підносить актуальність

перинатальної охорони плода та новонародженого, важливість збереження життя та здоров'я кожної дитини на особливо високий рівень.

Перинатальна асфіксія є важливою причиною неонатальної захворюваності та смертності. Весь процес вагітності та пологів має вирішальне значення для здорового розвитку плода. Тому обмежене надходження кисню (гіпоксія) при вагітності залишається однією з найбільших загроз розвитку плода [155]. Загальна частота випадків гіпоксії плода значно відрізняється в європейських лікарнях і коливається від 0,06 до 2,8% [88]. Хоча організм плода має певні компенсаторні реакції на гіпоксію, їх недостатньо для захисту мозку, що розвивається, від важкої або хронічної гіпоксії [155]. Пренатальна гіпоксія зменшує кількість нейронів і синаптичну щільність у гіпокампі, що також змінює вивільнення нейромедіаторів [52]. Пренатальна гіпоксія може негативно вплинути на розвиток центральної нервової системи (ЦНС) і призвести до розладів поведінки в майбутньому. У різних дослідженнях нащадки, які зазнали внутрішньоутробної гіпоксії, показали дисфункціональні зміни в розвитку мозку, рухах, пам'яті та емоціях [72, 88, 155].

Гіпотеза внутрішньоутробного походження захворювань у дорослих (FOAD), яку запропонував Девід Баркер у Сполученому Королівстві наприкінці 1980-х років, стверджувала, що хронічні захворювання у дорослих походять від різних несприятливих подразників у ранньому внутрішньоутробному розвитку. FOAD асоціюється з широким спектром хронічних захворювань дорослих, включаючи серцево-судинні захворювання, рак, діабет 2 типу та неврологічні розлади, такі як шизофренія, депресія, тривога та аутизм. Внутрішньоутробна гіпоксія/пренатальна гіпоксія є одним із найпоширеніших ускладнень акушерства та може призвести до змін у структурі та функції мозку; отже, це тісно пов'язане з неврологічними розладами, такими як когнітивні порушення та тривога [189].

1.1 Дистрес плода. Термінологія

Фактори, що призводять до внутрішньоутробної гіпоксії, включають важкі тривалі захворювання матері (включаючи захворювання серця, легенів і нирок), вагітність з анемією, гемоглобінопатію, плацентарну недостатність, інфекцію матері, здавлення пуповини, вживання алкоголю, куріння матері, прееклампсію та застосування глюкокортикоїдів [100, 155].

Порівняно з дорослими, внутрішньоутробний плід живе в середовищі з набагато меншим вмістом кисню, а стан оксигенації плода називають «внутрішньоутробною горою Еверест». Артеріальний тиск O_2 у плода відносно низький (~25 мм рт. ст.) порівняно з таким у дорослої людини (~95 мм рт. ст.). Хоча фізіологічно «нормальна» гіпоксія (нижча напруга кисню у плода порівняно з дорослим) є критичною для ембріонального та внутрішньоутробного розвитку, патофізіологічна гіпоксія (нижча, ніж нормальна напруга кисню у плода) під час вагітності має серйозні негативні наслідки для пластичності розвитку [70]. Дійсно, з усіх стресів, які зазнають плід і новонароджена дитина, можливо, найбільш і клінічно значущим є гіпоксія. Окрім того, плід може відчувати внутрішньоутробну гіпоксію за багатьох різних умов. Важливо, що плід жінок, які курять при вагітності, зазнає тривалої гіпоксемії. Існує велика кількість інших клінічних станів, при яких плід може відчувати тривалий гіпоксемічний стрес. До них відносяться жінки з анемією; ті, хто погано харчується; з ускладненнями вагітності, такими як прееклампсія, плацентарна недостатність, захворювання серця, легенів і нирок, або анемія; і ті, хто зазнає важких фізичних навантажень. Серед багатьох інших ефектів гестаційна гіпоксія часто пов'язана зі збільшенням частоти ускладнень у матері, таких як прееклампсія та затримка внутрішньоутробного розвитку плода. Окрім зростання частоти материнських ускладнень і перинатальної захворюваності та смертності внаслідок гестаційної гіпоксії, важливим питанням є проблема материнського/фетального стресу та програмування

розвитку хронічних захворювань у подальшому житті. Як вперше сформулював Девід Дж. Баркер (1938–2013), багато хронічних захворювань, включаючи, зокрема, гіпертензію, серцево-судинні захворювання, ожиріння, діабет II типу, резистентність до інсуліну, дисліпідемію, а також когнітивні та поведінкові розлади мають коріння у порушеннях внутрішньоутробного розвитку плода та раннього дитинства [39].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає перинатальну асфіксію як «нездатність розпочати та підтримувати дихання при народженні» [51, 138, 194]. Перинатальна асфіксія – ушкодження, яке виникає в перинатальний період внаслідок порушення кровопостачання та газообміну в головному мозку новонародженого або інших життєво важливих органах у перинатальному періоді [124]. Перинатальна асфіксія є глобальною проблемою охорони здоров'я і зустрічається у шести з 10 новонароджених на 1000 живих доношених пологів [40, 73, 171]. За оцінками ВООЗ, перинатальна асфіксія є причиною близько чотирьох мільйонів неонатальних смертей щорічно [36]. Новонароджена дитина з перинатальною асфіксією, яка вижила, може мати кілька неврологічних наслідків, таких як інвалідизація церебрального паралічу, неадекватний розумовий розвиток або низькі психомоторні оцінки, судоми, сліпота та серйозне порушення слуху [91]. У країнах з обмеженими ресурсами перинатальна асфіксія є однією з головних проблем охорони здоров'я, і її можна використовувати як показник доступу до адекватної медичної допомоги [158]. За оцінками ВООЗ, 3% із 120 мільйонів немовлят, народжених у країнах з низьким рівнем доходу, страждають від перинатальної асфіксії [123]. Перинатальна асфіксія є причиною 280 000 смертей новонароджених у перший день життя в Африці [185].

Захворювання матері, такі як гіпертонічний розлад вагітності та цукровий діабет, а також перинатальні фактори, такі як низька вага при народженні, судоми, є основними факторами ризику перинатальної асфіксії [135].

Вважається, що перинатальна асфіксія або киснева недостатність є причиною приблизно 23% смертей новонароджених у світі. Крім того, серйозне зниження надходження кисню та крові до мозку плода може спричинити гіпоксично-ішемічну енцефалопатію (ГІЕ), призводить до довгострокових неврологічних розладів, включаючи психічні порушення та церебральний параліч. Такі неврологічні розлади є значною проблемою охорони здоров'я [186].

Термін «дистрес плода» не має чіткого визначення. Зазвичай цим терміном характеризували будь-які порушення стану плода [19].

Історично цей термін вживався паралельно з термінами «гостра гіпоксія плода» та «хронічна гіпоксія плода», оскільки найбільш часто стан плода порушується саме в результаті зниження доступу кисню до плода або метаболічного ацидозу (порушення клітинного метаболізму) [21].

Дистрес плода також часто плутають з терміном асфіксія при народженні. Асфіксія при народженні виникає, коли дитина не отримує достатню кількість кисню до, під час або після пологів. Це може мати кілька причин, зокрема низький рівень кисню в крові матері або зниження кровотоку через здавлення пуповини.

Часто дистрес плода виявляється через порушення серцевого ритму плода. Інколи при описі дистресу плода автори спираються лише на 3 його основних клінічних прояви [Венцківський і сівавт., 2018]:

- 1) зміна нормального характеру серцебиття (ЧССС, звучність тонів серця, аритмії);
- 2) зміна рухів плода;
- 3) меконій в навколоплідних водах (за виключенням тазового передлежання).

Незважаючи на те, що термін дистрес плода широко використовується, він не має чіткого визначення. Це ускладнює постановку точного діагнозу та

призначення належного лікування. Через неоднозначність терміну його використання може призвести до невідповідного лікування.

Аналізуючи літературні дані, більш прийнятним може бути наступне визначення. Дистрес плода - клінічні та/або лабораторно-інструментальні ознаки, що вказують на порушення нормального стану плода, найбільш ймовірно зумовлені тимчасовою або постійною кисневою недостатністю (також не виключені інші причини, наприклад, інтоксикація, гіпер- або гіпотермія, медикаментозний вплив та ін.), що може призвести до гіпоксії. До таких ознак належать уповільнення росту, зміна рухової активності та серцевого ритму плода, меконіальні води.

Оскільки багато хто неправильно використовував «дистрес плода» та «асфіксія при народженні» як взаємозамінні терміни, Комітет з акушерської практики Американського конгресу акушерів і гінекологів (ACOG) висловив занепокоєння щодо використання цих двох термінів. ACOG рекомендує замінити термін дистрес плода на «незаспокійливий стан плода». Разом із цим новим терміном ACOG також рекомендує лікарям додати до діагнозу список додаткових ознак, таких як тахікардія плода, брадикардія, повторювані змінні децелерації, низький біофізичний профіль та пізні децелерації [61]. Проте, і цей термін не є загальноприйнятим, використовують подібні за суттю терміни, такі як неvtішний статус плода, неvtішний фетальний статус, інтранатальна асфіксія плода, неvtішний пульс плода, фетальний компрометація, сумнівний стан плода [97].

З тим, що термін «дистрес» плода не задовільняє клінічним потребам погоджується і Жук С.І. [9] Теоретичне визначення терміну як «гіпоксія плода як наслідок впливу будь-яких чинників», практичне його застосування ускладнено клінічною неконкретністю, адже незначна короткотривала гіпоксія плода може бути навіть корисною як підготовка адаптаційних механізмів до постнатального періоду, а небезпечною є тривала, виражена гіпоксія. Навіть сучасні діагностичні методи не завжди дозволяють точно оцінювати

вираженість, тривалість, механізм (метаболічна, респіраторна) гіпоксії, що обумовлює відсутність чіткого алгоритму дій у різних клінічних випадках та надмірне застосування оперативного до то ж часто передчасного розродження, що має високі ризики акушерських і перинатальних ускладнень. На заміну традиційному терміну «дистрес плода» автор пропонує використовувати термін – «сумнівний стан плода». Початково цей термін застосовували у випадках коли за даними КТГ неможливо визначити стан плода як задовільний або незадовільний (близько 15% випадків в пологах).

Гіпоксія плода зустрічається у 10% усіх вагітностей і є причиною перинатальних втрат у 40% спостережень. Гіпоксія плода є найчастішою причиною мертвонародження, гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, церебрального паралічу та неонатальної смертності [129, 130].

1.2 Етіологія гіпоксії плода

Плід підтримує рівень оксигенації шляхом передачі кисню через материнське дихання та кровообіг, до пуповини, через плацентарну систему газообміну, до плацентарної перфузії та, нарешті, у кровообіг плода. Кисень дифундує в систему кровообігу плода, чому сприяють такі фактори, як підвищений парціальний тиск кисню матері, нижчий парціальний тиск кисню плода та підвищена спорідненість крові плода до кисню. Плацента видаляє вуглекислий газ, що утворюється при метаболізмі, з кровообігу плода в кровообіг матері. Порушення в цих системах викликає гіпоксію плода, що характеризується подальшим зниженням кисню в його артеріальній крові та тканинах [112].

Порушення цієї плацентарної перфузійної системи може призвести до накопичення вуглекислого газу (CO_2) у тканинах плода. Накопичення CO_2 відоме як респіраторний ацидоз і характеризується високим парціальним тиском вуглекислого газу (pCO_2) у плода. Дефіцит кисню може ініціювати

анаеробний метаболізм, що призводить до метаболічного ацидозу. При метаболічному ацидозі накопичений CO_2 поєднується з плазмою, утворюючи вугільну кислоту, яка розщеплюється на бікарбонат (HCO_3^-) та іон водню (H^+) і призводить до зниження рН плода [89].

Різні фізіологічні та патологічні стани можуть викликати гіпоксію плода під час вагітності та пологів. Недостатнє постачання плода киснем, що призводить до гіпоксії плода, є відносно поширеним явищем і не завжди може призвести до несприятливих наслідків. В результаті недостатнього постачання киснем плід реалізує компенсаторні механізми, намагаючись відновити нормальний рівень кисню. Наприклад, скорочення матки можуть тимчасово зменшити кровообіг, але це не може призвести до несприятливих наслідків у здорового плода без ушкоджень через механізми компенсації, що забезпечує постійний кровотік по артерії пуповини. Крім того, ефект збереження мозку також компенсує зниження кровотоку в артерії пуповини [38].

У той час як більшість плодів можуть адаптуватися до цих ускладнень пологів, скомпрометовані плоди або надмірна активність матки можуть збільшити ризик несприятливих результатів. Більше того, компенсаторні механізми можуть виснажуватись, якщо гіпоксичний стан є надто серйозним або триває надто довго, що призведе до несприятливих наслідків для плода. Анаеробний метаболізм є біохімічною системою, призначеною для підтримки виробництва енергії за відсутності кисню [161]. Однак побічним продуктом анаеробного метаболізму є молочна кислота, яка спричинює підвищення рівня кислоти в крові (тобто підвищення концентрації H^+ в крові, що проявляється зниженням рН) і може призвести до неврологічних ускладнень, таких як церебральний параліч. Частота неврологічних розладів, включаючи дитячий церебральний параліч, викликаних перинатальною гіпоксією, становить 1 на 300 доношених живонароджених. У розвинених регіонах 17,2% новонароджених, які перенесли гіпоксію, мають стійкі неврологічні розлади, 16,3% мають епілепсію і 5,9% новонароджених помирають. Крім того,

проблеми з кровообігом під час вагітності, проблеми з плацентарними артеріями, відшарування плаценти або запальні процеси можуть призвести до зниження обміну киснем, що призводить до важкого лактоацидозу [192].

Гіпоксія плода під час пологів може мати серйозні наслідки та потенційно призвести до більш важкого стану, відомого як гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕ) [182]. ГІЕ призводить до неврологічних ушкоджень і тривалої інвалідності, включаючи когнітивні порушення та церебральний параліч. Захворюваність на гіпоксично-ішемічну енцефалопатію (ГІЕ) становить 2,5 на 1000 доношених живонароджених, в менш розвинених країнах - від 5,5 до 26,5 на 1000 живонароджених. Окрім неврологічних наслідків, гіпоксія під час пологів також може викликати патологію в інших системах. Такі органи та системи, як шлунково-кишковий тракт, нирки, селезінка та печінка, можуть постраждати внаслідок перерозподілу крові від цих тканин, спричиненого гіпоксією, або внаслідок зниження серцевого викиду [54]. Фетальна гіпоксія також може викликати загальні легеневі ускладнення, включаючи структурні та функціональні легеневі розлади [183]. Крім того, вторинна гіпоксія плода від матері також може бути причиною шкірних висипів [64].

Ризик несприятливих результатів для плода значною мірою пов'язаний з ускладненнями під час пологів, що можуть бути обумовлені ембріональним розвитком, імплантацією плаценти в стінку матки та ростом плода, а також патологічними станами матері та плода [126]. Етіологію гіпоксії плода можна розділити на три різні категорії залежно від того, чи є основна причина порушення постачання киснем до, під час або після імплантації плаценти. Запропоновано трикатегорійну модель походження гіпоксії плода:

1) преплацентарна гіпоксія; 2) матково-плацентарна гіпоксія; 3) постплацентарна гіпоксія. Постплацентарна гіпоксія безпосередньо пов'язана з гіпоксією плода під час пологів.

Незалежно від основної причини гіпоксію плода під час пологів також можна класифікувати на основі швидкості настання та тривалості гіпоксії [54], з поділом на:

- гостра гіпоксія
- підгостра гіпоксія
- гіпоксія, що поступово розвивається
- тривала гіпоксія (хронічна гіпоксія)

Ця класифікація є важливою з точки зору моніторингу, оскільки вона допомагає прийняти рішення щодо часу та типу акушерського втручання. Інші фактори, такі як зрілість плода та ступінь реакції плода на гіпоксію, також враховуються при прийнятті рішень щодо акушерського втручання. Гостру гіпоксію можна визначити як короткочасний дефіцит кисню, що триває кілька хвилин (6–9 хв) під час пологів. Гострі епізоди гіпоксії можуть виникнути внаслідок випадання пуповини, розкриття рубця на матці, відшарування плаценти, здавлення пуповини через скорочення матки, навантаження на голівку плода під час акушерського втручання, епідуральна аналгезія та вагінальне дослідження. Короткочасна гостра гіпоксія може бути нешкідливою, і далі її можна контролювати за допомогою ретельного моніторингу, коригування положення матері, припинення інфузії окситоцину під час активних пологів та регулювання гідратації та оксигенації матері [95,112, 160].

Підгостра гіпоксія розвивається протягом 30-60 хв. Під час підгострої гіпоксії можна спостерігати швидке падіння рН разом із змінами нормальних моделей ЧСС і ритму. Патерн уповільнення, що триває 90 секунд або більше, і нормальний початковий рівень, що триває менше 30 секунд, є характерними моделями ЧСС для підгострої гіпоксії [156]. Це тривале уповільнення є результатом компенсаторної реакції плода, спрямованої на захист серця та мозку. Уповільнення також призводить до зниження здатності плода до газообміну, що займає майже втричі більше звичайного часу. Цей недостатній час для отримання необхідної кількості кисню для плода спочатку викликає

респіраторний ацидоз (накопичення вуглекислого газу в плоді через погану плацентарну перфузію), який згодом може призвести до метаболічного ацидозу. При підгострій гіпоксії рН плода знижується зі швидкістю 0,01 протягом 2–3 хвилин, і ця швидкість зниження рН може прискорюватися, якщо також присутні фактори високого ризику, такі як забарвлена меконієм амніотична рідина, затримка росту плода та інфекції плода чи матері [95].

Порушення плацентарної перфузії від кровообігу матері до плода також призводить до дефіциту кисню, що може ініціювати анаеробний метаболізм і призводить до метаболічного ацидозу. Метаболічний ацидоз створює стрес плода, який може призвести до поступового розвитку гіпоксії або дистресу плода. Цей період називається «періодом від стресу до дистресу» і може тривати близько чотирьох годин залежно від фізіологічного резерву плода та компенсаторних механізмів. Загальна тривалість гіпоксії, що поступово розвивається, непередбачувана і може тривати кілька годин з поступовим збільшенням частоти серцевих скорочень плода. На початкових стадіях прискорення ЧСС починають зникати, а сповільнення – з'являтися. Потім тривалість та інтенсивність уповільнень послідовно збільшуються, що супроводжується підвищенням базового рівня та підвищенням ЧСС, що називається періодом дистресу. Цей період може тривати до трьох годин. Підвищення базового рівня зумовлене вивільненням катехоламінів, компенсаторного механізму збільшення серцевого викиду. Підвищення базової ЧСС і відсутність прискорень відображають постійний дефіцит кисню [145]. Ці стани можна оцінити за допомогою аускультації, електронного фетального моніторингу, рН плода та рівні газів крові. Підтвердження гіпоксії, що поступово розвивається, часто вимагає термінового прийняття рішення про час і спосіб оперативного розродження. Нездатність розпізнати важливі патологічні стани або не вчасне прийняття рішення про відповідне втручання може призвести до погіршення стану плода і навіть смертності. Останній період

«дистресу до смерті» (приблизно 40 хвилин) характеризується термінальною брадикардією та внутрішньоутробною смертю [84].

Поступове зниження рівня кисню у плода, що триває кілька тижнів або навіть місяців під час вагітності, можна класифікувати як тривалу або хронічну гіпоксію. Основними причинами хронічної гіпоксії є плацентарна недостатність, а також неправильне харчування матері. Неправильне харчування матері може призвести до ожиріння, гестаційного діабету, гестаційної анемії або інтраамніотичної інфекції. При гестаційному діабеті як фетальна гіперглікемія, так і фетальна гіперінсулінемія можуть збільшувати рівні споживання кисню [112].

Хронічна гіпоксія, що розвинулася під час вагітності, погіршує наслідки інтранатальної гіпоксії. Під час хронічної гіпоксії плід адаптується до умов хронічної гіпоксії шляхом перерозподілу крові до життєво важливих органів. Це призводить до затримки росту плода [156]. Крім того, механізми кровотворення активізуються, щоб компенсувати зниження доступності кисню. Спостерігається збільшення кількості незрілих ядерних еритроцитів, а також підвищення рівня гормону еритропоєтину (ЕПО). ЕПО виділяється нирками та використовується для виробництва еритроцитів, рівень яких можна виміряти в амніотичній рідині. Наявність незрілих еритроцитів і підвищений рівень ЕПО вважаються показниками хронічної гіпоксії [112].

При хронічній гіпоксії початкова варіабельність серцевого ритму плода може бути зменшена, і може спостерігатися плоска базова лінія. Рівна базова лінія або відсутність вихідної варіабельності, пов'язаної з метаболічним ацидозом, може бути більш небезпечною, ніж вихідна лінія з уповільненнями. ЧСС може демонструвати неглибоке пізнє уповільнення разом із відсутніми прискореннями та відсутністю циклічної поведінки, що вказує на гіпоксію плода. Крім того, у хронічної гіпоксії плода виникнення імпульсивного скорочення матки може спричинити погіршення стану плода, оскільки його фізіологічні резерви вже знижені. Хронічна гіпоксія може збільшити ризик

передчасних пологів, ускладнень розвитку плода (наприклад, внутрішньоутробну затримку розвитку, макросомію плода або надмірний ріст плода), високий рівень мертвонародження, особливо в останні тижні вагітності, і несприятливі неврологічні результати після народження [95].

Захисна реакція плода на гіпоксію включає серію компенсаторних механізмів, які активуються, щоб намагатися підтримувати гомеостаз кисню. Цей кисневий гомеостаз є саморегульованою системою, призначеною для підтримки рівня кисню в організмі. Залежно від природи гіпоксії плід може використовувати кілька захисних механізмів, включаючи клітинну, серцево-судинну, вегетативну нервову систему та гематологічні (що стосуються крові) реакції [174].

Початковою реакцією плода на гіпоксію є запуск відповіді на клітинному рівні для збільшення доставки кисню [174]. Основним регулятором кисневого гомеостазу є транскрипційний ДНК-зв'язуючий ген під назвою Гіпоксичний фактор-1 (HIF-1). Цей ген контролює експресію понад 70 генів, пов'язаних з адаптацією клітин до гіпоксії. Ця клітинна реакція на помірну гіпоксію доповнюється змінами в генетичних експресіях клітин, які відповідають за метаболічний процес плода, запальні реакції та адаптивну імунну систему.

Гіпоксія під час вагітності впливає як на стан матері, так і на розвиток плода через взаємодію з генетичними ознаками індивідуума, набутими протягом кількох поколінь шляхом природного відбору, і зміною моделей експресії генів шляхом зміни коду гістонів (епігенома). Зміни в епігеномі визначають «геномну пластичність», тобто здатність генів диференційовано експресуватися відповідно до сигналів навколишнього середовища. Геномна пластичність, що визначається епігеномними механізмами, включаючи метилювання ДНК, модифікації гістонів і некодуючі РНК під час розвитку, є механічним субстратом для фенотипового програмування, яке визначає фізіологічну реакцію та ризики для здоров'я чи шкідливих результатів організму [70].

Залежно від тяжкості гіпоксії, клітинна реакція може бути порушена, а зміни в експресії генів також можуть стати наслідком аномалій серця плода, включаючи аномальний структурний і функціональний розвиток серця [126].

Відповідь серця полягає в перерозподілі кровотоку до життєво важливих органів, таких як плацента, міокард, надниркові залози та мозок. Ця реакція викликається периферичним хеморефлексом, особливо при гострій і тимчасовій інтранатальній гіпоксії для підтримки серцевого викиду. Особливо слід відзначити «ефект збереження мозку», коли генералізований периферичний вазоконстриктор і церебральна вазодилатація переважно постачають мозок кров'ю та мінімізують гіпоксичне пошкодження [92].

Цей перерозподіл крові до життєво важливих органів в основному спостерігається на початкових стадіях інтранатальної гіпоксії. Дослідження на тваринах показали, що за відсутності метаболічного ацидозу плід може підтримувати свої захисні адаптації серцево-судинної системи, включаючи перерозподіл кровотоку та метаболічні коригування. Однак цей компенсаторний механізм може почати погіршуватися з розвитком метаболічного ацидозу, особливо при $\text{pH} < 7,0$, що призводить до втрати функцій багатьох органів. Наприклад, центральна нервова система та головний мозок, з недостатністю компенсаторної системи, можуть призвести до потенційних неврологічних розладів, а також пошкодження клітин серця з недостатністю функції міокарда [184].

Основним компонентом захисних адаптацій плода до гіпоксії є вегетативна нервова система (ВНС). ВНС складається з симпатичної та парасимпатичної нервових систем, які справляють протилежні впливи для підтримки збалансованої ЧСС. ВНС регулює серцево-судинну систему та частоту серцевих скорочень плода через барорецептори та хеморецептори. Барорецептори чутливі до системного артеріального тиску плода, тоді як хеморецептори чутливі до pO_2 , pCO_2 і pH . Наприклад, у разі гіпоксії, парасимпатична система активується хеморецепторами, що може

спостерігатися як пізнє уповільнення ЧСС [87]. Симпатичні нейромедіатори та споріднені гормони, такі як адреналін, спільно належать до сімейства катехоламінів. Секреція катехоламінів відіграє важливу роль у загальній регуляції функції серцевого викиду та глікогенолізу міокарда, коли накопичений глікоген у серці перетворюється на глюкозу. Цей компенсаторний метаболічний механізм пом'якшує наслідки помірної гіпоксії за рахунок збільшення ЧСС плода і сильно корелює з гестаційним віком і ростом плода. Підвищення рівня катехоламінів у зрілого плода збільшує ЧСС і може викликати зміни в сегменті ST на ЕКГ плода. Незрілий плід не реагує на катехоламіни, такі як адреналін, отже, зміни на ЕКГ плода не помітні, поки не виникне важка гіпоксія [54].

Під час легкої та середньої тяжкості гіпоксії плід може підтримувати рівень кисню, незважаючи на низький рівень кисню в крові, через високу концентрацію фетального гемоглобіну та спорідненість фетального гемоглобіну до кисню. Гематологічний ефект, спричинений гіпоксією плода, полягає в стимуляції кровотворної системи до вивільнення підвищеної кількості еритропоєтину (ЕРО), що сприяє синтезу еритроцитів. Ця активація синтезу еритроцитів є спробою збільшити здатність переносити кисень, і справді часто еритроцити переміщуються в кровообіг до того, як вони повністю розвинуться, щоб максимізувати цей ефект. За важкої гіпоксії плід матиме високий рівень цих незрілих і ядерних еритроцитів (ретикулоцитів). Функціональність і реакція кровотворної системи плода залежить від стану плода і матері. Наприклад, плід із затримкою росту може не встигнути відреагувати на гіпоксію через низькі метаболічні резерви навіть на початкових етапах внутрішньоутробної гіпоксії. Інші фактори, пов'язані з підвищенням рівня незрілих еритроцитів, включають діабет у матері та гестаційний діабет, збільшення маси тіла, стероїди та ліки, які вживають матері для лікування гіпертонічної хвороби. [112].

Під час гіпоксії плід намагається вдаватися до кількох захисних реакцій, щоб мінімізувати ризик несприятливих наслідків. Ці адаптації та компенсаторні реакції можна виявити за такими параметрами, як зміни форми ЕКГ. Крім того, ці реакції можна зафіксувати шляхом вимірювання різних біомаркерів, зокрема тих, що беруть участь у кислотно-лужному балансі та газів крові.

1.3 Моніторинг стану плода

Спостереження за станом плода надзвичайно важливе для мінімізації несприятливих наслідків, спричинених гіпоксією плода під час пологів. У сучасній клінічній практиці використовується кілька методів моніторингу благополуччя плода. Наприклад, біофізичні технології, включаючи підрахунок рухів плода, аускультацию серця плода, кардіотокографію («золотий стандарт» оцінки стану плода), ST-аналіз як доповнення до кардіотокографії та доплерівське ультразвукове дослідження, використовуються для моніторингу стану плода під час пологів. Однак ці технології призводять до високого рівня хибнопозитивних результатів і збільшення кількості акушерських втручань під час пологів. Крім того, для виявлення метаболічного ацидозу та дефіциту кисню внаслідок гіпоксії плода використовуються біохімічні технології, включаючи забір крові зі шкіри голови плода та фетальну пульсоксиметрію. Існує потреба пов'язати фізіологічні зміни під час гіпоксії плода з технологіями моніторингу плода. Залишається потреба пошуку більш специфічних біомаркерів гіпоксії плода [112].

Все більше дослідників намагаються підвищити надійність безперервного моніторингу плода, точність прогнозування та виявлення гіпоксії плода за допомогою обчислювальних алгоритмів і алгоритмів машинного навчання [26, 41, 110, 166].

Професор Ігнатов С.І. стверджує про необхідність ролі комп'ютерної підтримки прийняття рішень у технологіях моніторингу плода, а також

необхідність загального вдосконалення клінічних рекомендацій [113]. Белфорт та інші також підтримують цю посилену роль комп'ютерів і штучного інтелекту в моніторингу плода, відзначаючи загалом кращу здатність комп'ютерів аналізувати складні шаблони, які можуть бути застосовані до даних, таких як отримані з КТГ та ЕКГ [43].

Фрей та інші вважали, що передові дослідження методів електронного моніторингу плода та цілеспрямована освіта з відповідним навчанням допоможуть прийняти точні клінічні рішення перед пологами та допоможуть знизити частоту випадків гіпоксії під час пологів і неврологічної енцефалопатії [82].

1.4 Профілактика і лікування дистресу плода

Відповідно до етіології виникнення внутрішньоутробної гіпоксії у її профілактиці та лікуванні можна виділити 2 основних напрямки: 1) усунення преплацентарних причин, тобто виявлення і корегування патологічних станів жінки, що можуть стати причиною гіпоксії; 2) профілактика матково-плацентарної гіпоксії – підходи, спрямовані на посилення постачання киснем і/або пом'якшення окисного стресу в плаценті [60, 173].

Плацентарна недостатність може в кінцевому підсумку призвести до гіпоксичного ураження плода і мертвонародження. Оскільки в даний час немає терапевтичних методів лікування дистресу плода, після того, як плід досягне життєздатного гестаційного віку та ваги, розглядається питання планування ранніх пологів. Однак недоношеність пов'язана з додатковими ускладненнями для вже скомпрометованого новонародженого. Поточні стратегії є лише профілактичними, впливаючи на формування плаценти до появи дисфункції. Мета-аналіз показав, що прийом аспірину (100 мг на добу), який було розпочато до 16 тижнів вагітності у жінок групи високого ризику, був пов'язаний зі значним зниженням поширеності ранньої преєклампсії та ЗРП

[133, 164, 165, 177]. Цей ефект, ймовірно, опосередковується зниженням виробленням тромбоксану, потужного вазоконстриктора та протромбозу, а також цитопротекторними та антиоксидантними властивостями самого аспірину [98]. Також було показано, що низькомолекулярний гепарин (НМГ) покращує функцію плаценти, діючи як ангіогенний агент, зменшуючи співвідношення sFLT-1/PGF [198]. На жаль, оскільки існує висока гетерогенність між дослідженнями, а дослідження вищої якості не свідчать про відсутність побічного ефекту, терапія НМГ для запобігання ускладненням вагітності на даний момент повинна бути обмежена дослідницькими умовами, навіть якщо можна очікувати помірного сприятливого ефекту НМГ для вторинної профілактики ПЕ та ЗРП [137, 142, 164].

Проведено цілий ряд доклінічних випробувань різноманітних препаратів на тваринних моделях. Поточна стратегія в цій галузі полягає в тому, щоб спробувати перепрофілювати препарати, які були розроблені для інших захворювань і які не показали значного тератогенного ефекту. Додатковими важливими та специфічними підходами є ті, які служать для посилення постачання киснем та/або пом'якшення надмірного окислювального стресу в плаценті як засобу оптимізації росту плода та результатів вагітності.

Окрім профілактичного використання аспірину та НМГ розглядались препарати для збільшення надходження кисню: Силденафіл [115], Тадалафіл [178], L-аргінін [193], тетранітрат пентаеритрит PETN [48], Сірководень [203], аферез декстрансульфатом [180], VEGF/PGF [74], Ad.VEGF [65], Статини [29], інгібітори протонної помпи [59, 147].

Пом'якшення окисного стресу. Антиоксиданти: вітамін С і Е [159], Ресвератрол [63, 104], Мелатонін [150, 162]; Індуктори HO-1: Софальконе [147] та Сульфасалазин [59]; Попередник глутатіону N-ацетилцистеїн [106], Мітохондріальний поглинач активних форм циклу MitoQ [32, 143, 187].

Іншим підходом до запобігання несприятливих наслідків вагітності є збільшення транспорту кисню та доставки до плаценти за рахунок використання штучних носіїв кисню, таких як везикули гемоглобіну [147].

Серед інших інноваційних технологій, що проходять експериментальні та клінічні дослідження, можна відмітити такі препарати, як урсодезоксихолева кислота для зменшення ER стресу [58], *In vitro*: знижує продукцію sFLT-1; заходи, що впливають систему IGF, яка підтримує ріст плода та плаценти: внутрішньоплацентарна генна терапія за допомогою Ad-IGF-1 була досліджена як лікування ЗРП [170], використання аналога людського IGF-2 [56], наночастинок, націлених на плаценту, що містять IGF-2 [122], використання препаратів, які інгібують HIF-1, для лікування плацентарної дисфункції: UC-1 (3-(50-гідроксиметил-20-фурил)-1-бензиліндазол) [200] та метформіну [109].

Хоча вплив гіпоксії на активацію PPAR γ у доношених СТВs залишається не з'ясованим, було показано, що дефектна передача сигналів PPAR γ бере участь у патогенезі плацентарної дисфункції [67]. Крім того, PPAR γ життєво важливий для регуляції васкуляризації плаценти [85]. У зв'язку з цим було показано, що використання піоглітазону, агоніста PPAR γ , збільшує масу плода на моделі ЗРП, спричиненої інгаляційною гіпоксією матері у мишей [128].

Ліки, пов'язані з наночастинками нещодавно з'явилися як новий метод доставки терапевтичних засобів, націлених на плаценту, та уникнення ризику прямого впливу на плід. Автори [32] в експерименті показали, що плацентарна обробка антиоксидантом MitoQ, завантаженим на наночастинки (nMitoQ), запобігає розвитку серцево-судинних захворювань у нащадків.

Проте, всі вищезазначені методики потребують подальших досліджень безпечності та ефективності. Деякими дослідниками показано негативний ефект деяких препаратів. Зокрема, повідомляється, що прийом добавок вітаміну С і вітаміну Е з другого триместру вагітності до пологів не запобігає прееклампсії у жінок групи ризику та збільшує частоту народження дітей з низькою вагою. Крім того, було показано, що такі препарати, як ресвератрол і

аскорбат, проникають через плацентарний бар'єр до плоду і навіть можуть мати шкідливий вплив на нормальний розвиток плода. Було показано, що додавання вітаміну С під час нормальної вагітності у щурів погіршує вазорелаксацію, залежну від оксиду азоту, тоді як додавання ресвератролу у вагітних приматів, які не були людиною на дієті західного типу, збільшувало масу підшлункової залози плода. Клінічне випробування із застосуванням силденафілу цитрату для лікування важкої ЗРП було раптово припинено через підвищення неонатальної смертності в групі лікування. Отже, протягом останніх десятиліть показано, що багато системних препаратів матері здатні проникати через плаценту та погіршувати розвиток плода. Існує поштовх до розробки стратегій лікування, за допомогою яких можна було б отримати переваги від лікування матері, уникаючи прямого впливу на плід. Підкреслена важливість вибіркового націлювання терапевтичних засобів на плаценту за дисфункцією, щоб зменшити будь-який несприятливий нецільовий вплив на розвиток плода [83].

Враховуючи, що вірусні інфекції можуть підвищити ризик несприятливих наслідків вагітності, таких як спонтанний викидень, передчасний розрив плодових оболонок, передчасні пологи, порушення стану плода та новонародженого, віддалені порушення стану здоров'я дітей, питання впливу на результати вагітності нової коронавірусної хвороби COVID-19, яка швидко поширюючись спричинила пандемію, привертають значну увагу науковців та клініцистів. Важливо також дослідити механізми такого впливу, що розширить можливості для розробки патогенетично обґрунтованої системи профілактичних заходів попередження перинатальних порушень при захворюванні вагітної на COVID-19.

1.5 Вплив COVID-19 на перебіг вагітності та стан плода

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), спричинена новим коронавірусом SARS-CoV-2, одноланцюговим РНК-вірусом, що належить до

підроду Sarbecovirus роду β -коронавірусу, швидко поширилася в багатьох країнах і викликала надзвичайну ситуацію охорони здоров'я. 12 березня 2020 року ВООЗ оголосила початок пандемії [44, 195]. Вірус вражає всіх, від дорослих і підлітків до дітей, і особливо небезпечний для вагітних жінок і новонароджених [151]. З розвитком пандемії первинні штами вірусу еволюціонували та мутували від вихідного штаму до варіантних ліній Альфа, Бета, Гамма, Дельта, Омікрон, ХВВ та FLiRT, що мали різний перебіг і наслідки при вагітності [3, 10, 11].

Нормальній вагітності притаманні фізіологічні зміни в імунній та серцево-легеневій системах, внаслідок яких вагітні жінки мають підвищений ризик зараження респіраторними вірусними інфекціями та розвитку важкої пневмонії, що може обумовити серйозні наслідки, серед яких необхідність інтубації, госпіталізація у відділення інтенсивної терапії (ВІТ), ниркову недостатність та смерть [118, 195]. Досвід спостереження вірусних інфекцій під час вагітності показав, що вони можуть призводити до ускладнень у матері, таких як спонтанний викидень, передчасний розрив плодових оболонок і передчасні пологи. Важкі інфекції також можуть призвести до синдрому гострого респіраторного дистрес-синдрому та поліорганної недостатності та інших серйозних ускладнень. Загальновідомо, що вірусна пневмонія, особливо при наявності такої екстрагенітальної патології, як хронічні серцево-судинні та респіраторні захворювання та/або ожиріння, може значно збільшити захворюваність у вагітних жінок і новонароджених, що викликає занепокоєння щодо впливу COVID-19 на вагітних [151]. Повідомлялося, що вагітність є незалежним фактором ризику несприятливих наслідків у жінок, інфікованих COVID-19, особливо за наявності таких коморбідних патологій, як діабет або прееклампсія. Специфічні зміни в серцево-легеневій системі, які відбуваються під час вагітності, можуть частково пояснити підвищену захворюваність у вагітних жінок порівняно із загальною популяцією невагітних [66].

За даними різних дослідників, рівень передчасних пологів коливався від 3 до 53%. У деяких дослідженнях виявлено вищий рівень передчасних пологів в інфікованій групі порівняно з неінфікованою ($p < 0,05$), а деякі з досліджень повідомили про ймовірність передчасних пологів лише в групі інфікованих COVID-19 у діапазоні від 15,5 до 38,46%. Binte Masud S [47] та інші повідомили, що більшість (52,9%) COVID-позитивних жінок мали передчасні пологи порівняно з 30,0% COVID-негативних з суттєвим зв'язком між інфекційним статусом і гестаційним віком ($p = 0,001$). Ретроспективне когортне дослідження в Ірані [31] і національне когортне дослідження у Великій Британії [103] після коригування потенційних факторів виявили статистично вищу частоту передчасних пологів в групі COVID-19 ($p = 0,0001$).

Деякі дослідники показали вищу частоту кесаревого розтину в групі інфікованих жінок порівняно з контрольною групою. Дослідження Binte Masud S [47] і Pirjani R [157] показали значні відмінності в способі розродження між інфікованими та неінфікованими жінками, причому жінки з позитивним результатом на COVID-19 частіше піддаються кесаревому розтину та народжують недоношених дітей ($p < 0,001$), після поправки на коваріати ймовірність кесаревого розтину для жінок, інфікованих COVID-19, була в 3,3 разу вищою, ніж у неінфікованих жінок. Дослідження Yang R [197] і Antoun L [35] виявили, що ризик передчасних пологів (ятрогенні передчасні пологи) і кесаревого розтину збільшувався у жінок з діагнозом COVID-19 лише тоді, коли були ознаки інфекції SARS-CoV-2 у матері або плода, такі як респіраторний дистрес у матері [197] та пов'язані з цим ускладненням, дистрес плода, непрогресуючі пологи з патологічною кардіотокографією (КТГ), невдалою індукцією після передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) і важким сепсисом [35]. Ці дослідники показують, що вагітні жінки, інфіковані COVID-19, піддаються більшому ризику кесаревого розтину.

Частина досліджень показала вищий рівень материнської смертності в інфікованій групі порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Дослідження [31]

виявило статистично значущу різницю в показниках материнської смертності між групою COVID-19 і контрольною групою ($p = 0,03$). Однак дослідження Gupta P [102] та інших показало відсутність суттєвої різниці в показниках материнської смертності між COVID-19 і контрольною групою ($p = 0,1586$). Ретроспективне обсерваційне дослідження [76], у якому розділяли пацієнток з COVID-19 на групи легкого/помірного та важкого ступеня, виявило, що рівень смертності був вищим серед вагітних жінок із тяжким перебігом COVID-19.

Серед негативних неонатальних результатів спостерігали низьку вагу при народженні з частотою від 12,8 до 34,6%. Ретроспективне когортне дослідження [31] виявило, що новонароджені матері, які народилися від матерів з діагнозом COVID-19, мали вищу ймовірність низької ваги при народженні, ніж ті, народжені від матерів, у яких не було діагностовано COVID-19, і цей зв'язок значно корелював із COVID-19. Дослідники Saima Faraz et al. [76]. виявили, що діти, народжені пацієнтками з тяжким перебігом COVID-19, мали значно підвищену ймовірність недоношеності ($p < 0,001$) і низької ваги при народженні ($p = 0,002$). Abedzadeh-Kalahroudi M та ін. [25] показали, що низька вага при народженні була одним із найпоширеніших неонатальних наслідків.

Автори дослідження [31, 47] показали, що новонароджені від інфікованих матерів мали нижчі показники за APGAR на 1 хв/5 хв, ніж у контрольній групі, причому одне дослідження [31] показало значущі статистичні значення. Інші дослідники [30, 102] виявили значні статистичні відмінності між новонародженими в групі інфікованих COVID-19 і в контрольній групі. У цих дослідженнях ймовірність показників APGAR, нижчих за 7 склала від 0,5 до 9,7%.

Низка досліджень задокументували вищі показники неонатальної смертності/мертворождення в групі інфікованих COVID-19 [47, 102, 103], серед яких лише одне дослідження [103] виявило статистичну різницю в рівнях смертності між народженими дітьми від інфікованих і неінфікованих матерів (p

<0,001). Відсоток неонатальних смертей/мертвонароджених фіксують на рівні від 0 до 7,7%.

Більшість досліджень спостерігали ускладнення вагітності в групі інфікованих COVID-19, зокрема описували гестаційний діабет і прееклампсію. Ретроспективне когортне дослідження в Індії [102] показало, що інфекція COVID-19 може призвести до збільшення частоти акушерських ускладнень у госпіталізованих вагітних жінок. Найчастішими ускладненнями вагітності були гестаційний діабет і прееклампсія. У дослідженні Antoun L [35] найбільша частка жінок мала гестаційний діабет (17,3%). Дослідження, проведені Gurol-Urganci I [102], Al Hashmi I [30] і Antoun L [35] показали, що у жінок з діагнозом COVID-19 частота прееклампсії вища порівняно з тими, хто не був інфікований COVID-19.

Як вважають Piekos SN [153], ризик передчасних пологів підвищується після інфікування COVID-19, незалежно від тяжкості інфекції. Провівши глобальне дослідження наслідків вагітності після COVID-19 (PAN-COVID) і велике когортне дослідження Американської академії педіатрії (AAP) [140], їх автори також припускають, що інфекція COVID-19 підвищує ризик передчасних пологів, але не підвищує ризик мертвонародження, ранньої неонатальної смерті або малих для гестаційного віку дітей. За результатами метааналізу Dubey P [69] виявлено, що передчасні пологи та інші несприятливі результати вагітності є поширеними серед пацієнтів із COVID-19, з вищою ймовірністю передчасних пологів. Більшість несприятливих наслідків вагітності мали місце у термінах вагітності (25–35 тижнів), що свідчить про те, що вагітні жінки повинні дотримуватися заходів, щоб уникнути захворювання у цих термінах вагітності. Однак якщо вагітні жінки заражаються COVID-19, раннє виявлення та госпіталізація мають вирішальне значення для запобігання несприятливим результатам. Більшість показів до кесаревого розтину були пов'язані з ознаками інфекції COVID-19 у матері чи плода. Є рідкісні детальні повідомлення про COVID-19 як показання до планового КС, такі як погіршення

стану матері, необхідність противірусного лікування/процедур інфекційного контролю, зниження абдомінального тиску для покращення дихання та зменшення можливості неонатальної передачі, причому перші дві причини є основними. Однак у деяких випадках занепокоєння щодо неонатальної інфекції було єдиною причиною підвищення частоти КС, незважаючи на скептицизм деяких учених. Оглядове дослідження [151] виявило, що лише 2,7% (8/292) новонароджених після вагінальних пологів дали позитивний результат, порівняно з 5,3% (20/374) після кесаревого розтину. Щодо материнської смертності, систематичний огляд і метааналіз Wang H [190] не показали статистично значущого підвищення ризику смерті серед інфікованих COVID-19 вагітних жінок порівняно з неінфікованими. Дослідження Khan DSA та ін. [121] виявили статистично значущі відмінності у вазі при народженні та показниках APGAR при народженні між групами високого та низького ризику вагітності під час пандемії COVID-19, причому у новонароджених від матерів з симптомами вища ймовірність меншої ваги при народженні.

Важкий COVID-19 виявляють лише у невеликій кількості жінок, але вони продемонстрували деякі відмінності в результатах вагітності порівняно з безсимптомними та/або легкими або помірними інфекціями. Chung Y [57] та ін. показали, що частота передчасних пологів (≤ 37 тижнів) була вищою у вагітних із тяжким перебігом COVID-19. Saima Faraz [76] виявили, що новонароджені від таких матерів можуть бути недоношеними та мати низьку вагу при народженні, але мають таку саму смертність, як і діти, народжені від матерів з легкою та помірною формою COVID-19. Крім того, вагітні жінки з важкою формою COVID-19 мають високу смертність, ускладнення після пологів, більшу тривалість перебування в стаціонарі та більшу ймовірність кесаревого розтину через прогресування COVID-19, ніж вагітні пацієнтки з легшими формами COVID-19. Новонароджені від таких матерів можуть бути недоношеними та мати низьку вагу при народженні, але смертність подібна до тих, хто народився від матерів з легкою та помірною формою COVID-19.

Дослідження, проведене в США [154], також виявило, що передчасні пологи були поширеними у матерів із важкою формою COVID-19. Відповідно до критеріїв NIH [28], при оцінці результатів відповідно до тяжкості захворювання матері передчасні пологи були суттєво пов'язані зі збільшенням тяжкості захворювання матері на COVID-19. Потреба у реанімації для вагітних жінок з COVID-19 була значно вищою [157]. Тому жінки з важкими інфекціями мають вищий ризик госпіталізації у відділенні інтенсивної терапії, передчасних пологів та потребують більшої уваги з боку медичних працівників.

Більшість досліджень відмічають ускладнення вагітності при захворюванні COVID-19, причому гестаційний цукровий діабет (ГЦД) і прееклампсія найбільш поширені. Під час пандемії система охорони здоров'я зіткнулася зі зростаючими вимогами, що вплинуло на надання послуг і якість лікування. Безпрецедентна ескалація психологічного стресу та тривоги, що виникають внаслідок пандемії, а також труднощі в доступі до медичної допомоги можуть призвести до ускладнень у вагітних [33]. За різними даними поширеності ГЦД, що коливається від 7,8% до 11,5%, і прееклампсії на рівні 3,4% протягом пандемії, як вказують дані, отримані у Франції та Китаї [120, 196]. В одному центрі дослідження зареєстрована поширеність ГЦД, що досягає 38,9%, на відміну від показників до пандемії [139]. Зміни способу життя, викликані пандемією, такі як сидячий спосіб життя та посилення материнського стресу, можуть сприяти підвищенню частоти ГЦД у цей період. Ці зміни часто супроводжуються збільшенням ваги під час вагітності, що ще більше підвищує ризик розвитку ГЦД. Мета-аналіз Конде-Агудело та Ромеро виявив підвищення ризику прееклампсії при інфекції SARS-CoV-2 під час вагітності на 62% [62]. Хоча зв'язок між прееклампсією та COVID-19 очевидний, залишається невизначеним, чи є цей зв'язок взаємозалежним. Ймовірний зв'язок між COVID-19 і прееклампсією полягає в механізмі дії вірусу, зокрема його взаємодії з рецептором ACE2 і корецептором TMPRSS2. У плаценті зниження експресії ACE2 може спричинити плацентарний

окислювальний стрес і вивільнення антиангіогенних факторів, таких як розчинний sFlt-1, одночасно зменшуючи проангіогенні фактори, таким чином потенційно сприяючи виникненню ПЕ або інших великих акушерських синдромів [75]. Зміни плаценти частіше виникають у жінок під час гострої фази інфекції COVID-19 [134]. Навіть безсимптомна інфекція SARS-CoV-2 у вагітних жінок підвищує ризик розвитку акушерських ускладнень. З іншого боку, можливі перерви в доступі до медичної допомоги та пренатальному скринінгу через пандемію, що призводить до неадекватного раннього виявлення ускладнень. Крім того, основними факторами, що спричиняють гестаційні ускладнення у жінок із COVID-19, також можуть бути запальна реакція, імунний дисбаланс і вірусне пошкодження ендотелію судин.

Щодо фармакологічних втручань у вагітних жінок, інфікованих COVID-19, дослідження Giesbers S [90] виявили, що кортикостероїди є корисними, коли пацієнти госпіталізовані та потребують кисневої підтримки. Королівський коледж акушерів і гінекологів (RCOG) і BOOZ стверджує, що використання кортикостероїдів навряд чи завдасть шкоди, причому преднізолон є кращим порівняно з дексаметазоном через інтенсивний метаболізм у плаценті, що призводить до мінімального перенесення до плода. FDA рекомендували ремдесивір і кортикостероїди [108].

1.6 Дистрес плода при COVID-19 у жінки

Коронавірусна хвороба може спричинити серйозні ускладнення під час вагітності, впливаючи на неонатальний результат. Літературні дані свідчать, що гіпоксемія внаслідок дихальної недостатності матері, що призводить до недостатнього постачання кисню до плаценти та плоду, може спричинити дистрес плода [127].

При проведенні імуногістохімічного дослідження експресії антигену SARS-CoV-2 автори [167] виявили у плаценті інфікованих жінок наявність

частинок SARS-CoV-2 із генералізованим запаленням, що характеризується гістіоцитарним інтервіллозитом з дифузним перивілозним відкладанням фібрину з пошкодженням синцитіотрофобластів, що перешкоджає газообміну між плодом і матір'ю та дистресу плода, що вимагає передчасного екстреного кесаревого розтину.

Визначивши зміни на кардіотокографії (КТГ) у жінок із симптомами інфекції COVID-19 дослідники [96] зробили висновок, що у плодів пацієнтів із COVID-19 спостерігався підвищений базовий ЧСС (>10 відсотків), втрата прискорень, пізні уповільнення, зигзагоподібний малюнок і відсутність циклів, ймовірно, через наслідки лихоманки матері, запальної реакції матері та «цитокінового шторму». Проте перинатальні результати (оцінка за шкалою Апгар через 5 хвилин і рН пуповини) виявилися сприятливими. Тому медичні працівники повинні спочатку оптимізувати материнське середовище, щоб виправити реактивні зміни КТГ, а не виконувати термінове оперативне втручання.

Незважаючи на те, що плацентарна інфекція залишається суперечливою, у всьому світі повідомляють про патології плаценти, пов'язані з COVID-19. Таким чином, COVID-19 також становить значний ризик для виникнення дистресу плода. Наразі вчені обговорюють, чи є такий дистрес результатом прямого вірусного впливу чи пошкодження плаценти, викликаного імунною відповіддю матері. У плаценті спостерігають різні гістопатологічні ураження у відповідь на інфекцію матері SARS-CoV-2. Хоча деякі дослідження підтверджують обидві теорії, рівень передачі через плаценту залишається низьким. Тому потрібні подальші дослідження, щоб визначити основну причину внутрішньоутробного дистресу матері, спричиненого SARS-CoV-2 [114].

Незважаючи на рідкісну вертикальну передачу SARS-CoV-2 під час пандемії COVID-19 [117, Schoenmakers S, Snijder P, Verdijk RM 2021] інфікування плаценти SARS-CoV-2 іноді трапляється і це пов'язано з дистресом

плода та загибеллю, навіть без клінічно важких симптомів COVID-19 у вагітної жінки [134, 167].

У разі плацентарної інфекції SARS-CoV-2 вірус інфікує синцитіотрофобласт, оболонку ворсинок хоріона плода на межі з материнською кров'ю в міжворсинчастому просторі [78, 111, 175]. Ворсинки плаценти експресують ангіотензинперетворюючий фермент 2 (ACE2), ідентифікований як рецептор для проникнення вірусу SARS-CoV-2 [107]. Місцева плацентарна інфекція SARS-CoV-2 викликає серйозні гістопатологічні зміни, включаючи хронічний інтервіллозит, відкладення перивіллесного фібрину та некроз трофобласта, і комбінацію цих знахідок було визначено як плацентит SARS-CoV-2 [191]. Оскільки ці гістопатологічні зміни можуть охоплювати понад 50% плацентарної тканини [168], плацентит SARS-CoV-2 майже неминуче призводить до плацентарної недостатності, перешкоджаючи обміну між матір'ю та плодом, що призводить до дистресу плода та як результат до загибелі плода. Хоча нещодавно показано, що інфекція SARS-CoV-2 під час вагітності пов'язана з транскриптомними змінами в плацентарних ворсинках [176], а спайковий білок SARS-CoV-2 індукує вивільнення прозапальних цитокінів і хемокінів трофобластами в культурі [101], точний каскад подій, що призводять до плацентиту SARS-CoV-2, залишається неясним [49].

Під час гострої фази інфекція SARS-Cov-2 вражає легені та деякі інші органи, включаючи плаценту, через рецептори ACE-2, що призводить до генералізованого запалення та дихальної недостатності [53]. Навіть після гострої фази патологічні зміни залишаються [179]. Мета-аналіз виявив значне збільшення плацентарної гіпоперфузії та запалення у вагітних після інфікування SARS-CoV-2 [66, 78].

Ці дані підкреслюють необхідність посилення профілактичних заходів для попередження перинатальних ускладнень, зокрема дистресу плода.

Вітчизняними дослідниками [15] розроблено математичну модель прогнозування стану новонародженого у жінок, які перехворіли на інфекцію

COVID-19 під час вагітності, в залежності від кисневої насиченості крові вагітної та показників кардіотокографічного дослідження плода, рівня експресії в плаценті маркера мітохондріальної дисфункції - прохібітину.

Отже, аналіз доступних даних літератури показав, що дистрес плода, враховуючи його негативні короткострокові та віддалені наслідки, залишається актуальною проблемою акушерства, продовжуються пошуки як нових більш точних інструментальних методів оцінки стану плода, зокрема автоматизованих із застосуванням можливостей штучного інтелекту, так і додаткових біомаркерів, генетичних та епігенетичних підходів, важливою є також розробка ефективних методів профілактики дистресу плода та його наслідків, які останнім часом зосереджуються на таргентних методах впливу безпосередньо на плаценту, уникаючи можливого негативного впливу на плід.

З іншого боку, не дивлячись на безпрецедентно велику кількість досліджень, сучасне розуміння вагітності в поєднанні з інфекцією SARS-CoV-2 залишається обмеженим. Деякі дослідження мають невеликі розміри вибірки, що потенційно може призвести до упередженості у висновках. Крім того, динаміка пандемії, зокрема нові варіанти вірусу та рівень вакцинації населення не були враховані. Можуть існувати регіональні відмінності в показниках несприятливих результатів. Потрібні подальші клінічні дослідження, щоб оцінити, чи пов'язаний вищий рівень несприятливих наслідків у вагітних жінок з COVID-19 чи інфекція SARS-CoV-2 погіршує стан цих пацієнтів.

Значна кількість дослідників повідомляють про патологію плаценти, пов'язану з COVID-19, що обумовлює значний ризик для виникнення дистресу плода. Дотепер невизначено, чи гіпоксичний стан плода є результатом прямого вірусного впливу чи пошкодження плаценти, викликаного імунною відповіддю матері. Тому актуальними є дослідження визначення механізмів виникнення та пошуку можливостей профілактики дистресу плода, спричиненого SARS-CoV-2 у матері.

Огляд літератури складено на основі аналізу 203 джерел, з яких 179 - іноземні

Розділ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертація виконана на базі кафедри репродуктивної та пренатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика під керівництвом д.м.н., проф. Воробей Л.І., клінічна база – КНП «Київський міський центр репродуктивної та пренатальної медицини» (КНП «КМЦРПМ»).

Робоча гіпотеза дослідження: у вагітних з коронавірусною інфекцією (COVID-19) зростає частота перинатальних ускладнень, зокрема дистресу плода, очікується, що удосконалення системи профілактики дистресу плода у жінок з COVID-19 дозволить знизити частоту цього ускладнення та покращити перинатальні наслідки.

Критерії включення пацієнток в дослідження: вагітність, підтверджений COVID-19, інформована згода пацієнтки на участь в дослідженні. Критерії невключення: тяжка екстрагенітальна або інфекційна патологія, відмова пацієнтки від участі в дослідженні. Критерії виключення: відмова від подальшої участі в дослідженні; не дотримання рекомендацій лікаря.

Дослідження виконувалось з дотриманням принципів біоетики, законодавчих норм та вимог до проведення клінічних та біомедичних досліджень. Виконання дослідження схвалено етичним комітетом НУОЗ України імені П. Л. Шупика, робота є фрагментом НДР кафедри «Розробка тактики ведення вагітності після перенесеного грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій». Дослідження здійснювалися лише після отримання інформованої згоди пацієнток на проведення діагностики та лікування. Для досягнення встановленої мети та виконання визначених задач дослідження розроблено програму (дизайн) дослідження з 3 етапів (рис. 2.1). Завершенням кожного етапу було узагальнення отриманих результатів, підготовка наукових публікацій, оприлюднення результатів на наукових форумах.

ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ

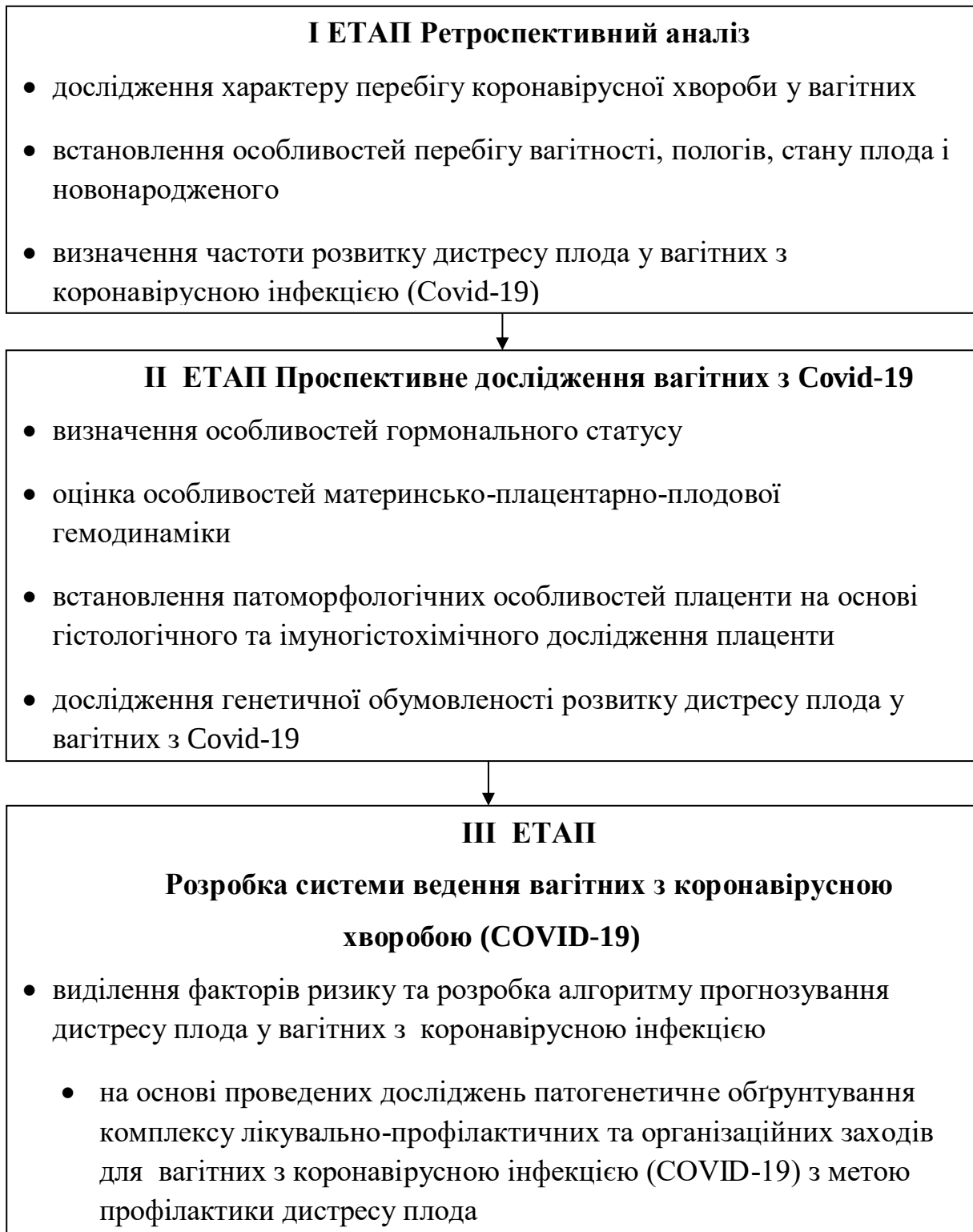


Рисунок 2.1 – Загальна схема дизайну дослідження

Першим етапом дослідження був ретроспективний аналіз (рис.2.2) випадків COVID-19 при вагітності для визначення характеру перебігу коронавірусної інфекції у вагітних, ускладнень вагітності, зокрема частоти дистресу плода.

Аналіз медичної документації КНП «КМЦРПМ» показав, що за період пандемії COVID-19 і в післяпандемічні роки, а саме 2021-2024 рр., у закладі перебувала 731 жінка, яка під час вагітності перенесла коронавірусну хворобу. Ведення пацієнток здійснювали згідно нормативних документів МОЗ України.

Класифікацію COVID-19 за ступенями тяжкості проводили за наступними критеріями (стандарти медичної допомоги "Коронавірусна хвороба (COVID-19)", Наказ МОЗ 28.03.2020 № 722 зі змінами згідно наказу № 230 від 04.02.2022 р.). Захворювання легкого ступеня: температура тіла нижче 38 °С, кашель, слабкість, біль у горлі; відсутні критерії середнього і важкого ступеня. Середня тяжкість: температура тіла вище 38 °С; частота дихання перевищує 22 / хв; задишка при фізичних навантаженнях; пневмонія; SpO2 менше 95 %; рівень С-реактивного протеїну (СРП) у крові вище 10 мг/л. Тяжкий перебіг хвороби діагностували при частоті дихання вище 30 / хв; SpO2 не перевищує 93 %; PaO2/FiO2 більше 100 мм рт. ст.; прогресуючі пошкодження легенів, характерні для COVID-19; порушення свідомості (А за шкалою AVPU); нестабільна гемодинаміка (сistolічний тиск нижче 90 мм рт. ст. або діастолічний тиск нижче 60 мм рт. ст., діурез нижче 20 мл/ год); рівень лактату в крові більше 2 ммоль/л; розрахунок вірогідності відмови органа (органів) при септичних станах за спрощеною швидкою шкалою qSOFA не нижче 2 балів. Критичний стан - гостра дихальна недостатність з необхідністю респіраторної підтримки шляхом інвазивної вентиляції; септичний шок; поліорганна недостатність.

Стандартний лікувальний комплекс включав вітамінотерапію (вітамін С, D), антикоагулянтну, муколітичну, кисневу терапію, гормонотерапію, противірусні препарати (за показаннями).

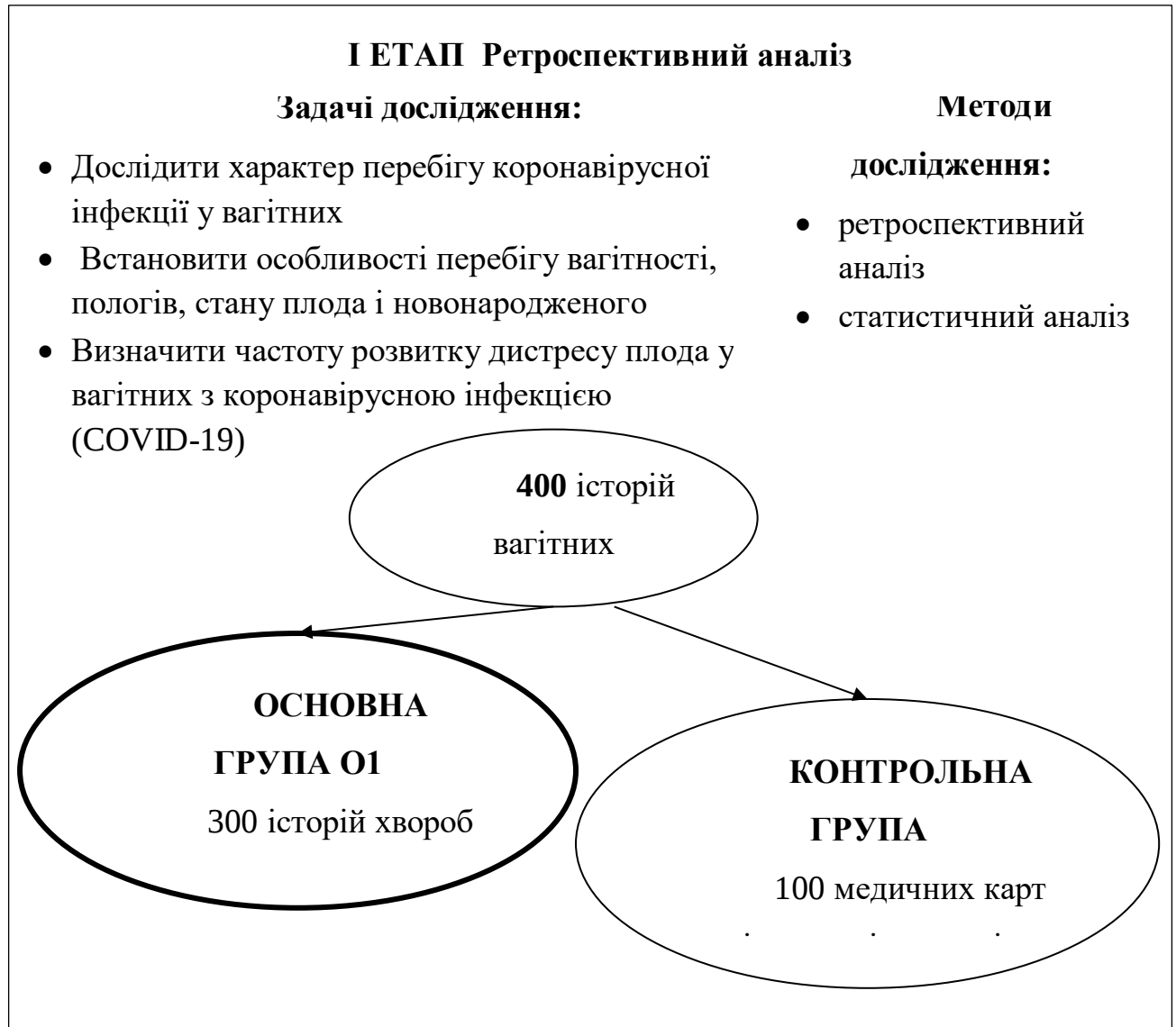


Рисунок 2.2 – Дизайн I етапу дослідження

У всіх обстежених жінок проводилось загальноклінічне та спеціальне акушерське обстеження згідно з протоколами, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України.

Визначили як загальний розподіл пацієнток за тяжкістю COVID-19 так і в розрізі пануючих штамів.

Для оцінки потенційно негативного впливу COVID-19 на перебіг вагітності та визначення структури перинатальних порушень проаналізовано 400 історій пологів пацієнток, які перенесли COVID-19 при вагітності (основна група ОГ1) у порівнянні зі 100 історіями пологів жінок (контрольна група КГ), у документації яких не відображено захворювання на COVID-19 або інші ГРВІ при вагітності.

Згідно отриманих даних перенесений при вагітності COVID-19 призводить до негативних перинатальних результатів, що підтверджено плацентраною дисфункцією у половини вагітних (52,0%), яка обумовлює такий небезпечний стан плода, як його дистрес у 19,0 % випадків, що і спонукало до вибору напрямку даного дисертаційного дослідження, а саме профілактика дистресу плода у жінок, що перенесли COVID-19 при вагітності, і довело його актуальність.

Для виділення можливих факторів ризику дистресу плода у жінок, що перенесли COVID-19 при вагітності, на 2-му етапі дослідження (рис. 2.3) комплексно обстежено 250 вагітних жінок: основна група (ОГ2) 50 пацієнток з COVID-19, у яких було діагностовано дистрес плода, група порівняння (ГП2) - 100 жінок з COVID-19 без ускладнення вагітності дистресом плода та контрольна група- 100 вагітних, які не хворіли на COVID-19.

Оцінювали розподіл пацієнток у групах за віком, наявністю шкідливих звичок, акушерсько-гінекологічним анамнезом, супутньої екстрагенітальної патології, ризиком депресії згідно Единбурзької шкали післяпологової депресії - Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS).

EPDS — це опитувальник, розроблений для виявлення можливих симптомів депресії у жінок після пологів. Він допомагає вчасно виявити ознаки післяпологової або навіть пренатальної депресії. Шкала складається з 10 питань, які оцінюють різні аспекти емоційного стану, такі як відчуття провини, тривога, смуток та труднощі зі сном. Результати шкали можуть вказувати на необхідність консультації з медичним фахівцем для подальшої діагностики та

лікування. Кожне з 10 питань EPDS оцінюється за шкалою від 0 до 3, залежно від частоти прояву симптомів. Інтерпретація результатів: 0-9 балів – низький ризик депресії, 10-12 балів – можливі симптоми депресії, рекомендується консультація з фахівцем, 13-15 балів – симптоми середнього ступеню, необхідна консультація з фахівцем, 16 і вище – високий ризик депресії,

II ЕТАП Проспективні дослідження

Задачі дослідження. Визначення:

- Особливостей анамнезу, соціального та психологічного статусу
- особливостей гормонального статусу
- особливостей материнсько-плацентарно-плодової гемодинаміки
- патоморфологічних особливостей плаценти на основі гістологічного та імуногістохімічного дослідження її структур
- генетичної обумовленості розвитку дистресу плода у вагітних з коронавірусною інфекцією
- оцінка ролі досліджених чинників у розвитку дистресу плода у вагітних з коронавірусною інфекцією

Методи дослідження:

- загальноклінічне та спеціальне акушерське обстеження
- лабораторні
- психологічні
- біохімічні
- інструментальні
- цитологічні
- патоморфологічні
- імуногістохімічні
- молекулярно-генетичні
- статистичний аналіз



рекомендується негайна консультація з медичним фахівцем.

Рисунок 2.3 – Дизайн II етапу дослідження

Важливо пам'ятати: EPDS - це скринінговий інструмент, а не діагностичний, тому при отриманні високих балів необхідно звернутися до фахівця для подальшого обстеження та лікування. Його основна мета - допомогти виявити жінок, які потребують психологічної підтримки або терапії.

Визначали також частоту окремих видів екстрагенітальної патології у групах, розподіл за індексом маси тіла (ІМТ): нижче 25 – нормальна вага, 25-30 – надлишкова вага, 30-35 – I ступінь ожиріння, 35-40 – II ступінь ожиріння, 40 і вище – III ступінь ожиріння; особливості перебігу COVID-19 у вагітних: термін вагітності на момент захворювання, тривалість захворювання до госпіталізації, температура при поступленні, ЧСС, сатурація, киснева терапія і її тривалість.

Визначали зміни лабораторних показників у венозній крові пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, залежно від наявності дистресу плода: рівень гемоглобіну, кількість тромбоцитів, лейкоцитів, лімфоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, трансаміназ, протромбінового часу, рівень фактору фон Віллебранда, D-димеру. Визначали рівень маркерів запалення: С-реактивного протеїну (СРП), Інтерлейкіну-6, прокальцитоніну. Розгорнутий аналіз крові проводили з використанням гематологічного апарату Mindray BC-3200 фотометричним і кондуктометричним методами, реагенти виробника Mindray (Китай). Біохімічні показники крові досліджувались на біохімічному аналізаторі Mindray BA-88A, реагенти виробника Mindray. Показники системи гемостазу визначали з використанням скринінгових коагуляційних тестів на коагулометрі полуавтоматичному Helena C-2 (Helena Biosciences Europe, Великобританія).

Дослідження гормонів в крові проводили в II-III триместрах вагітності. Вміст прогестерону (П) та естрадіолу (Е) визначали імуногістохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією ECLIA. Розраховували співвідношення прогестерон/естроген (П/Е).

Для визначення стану материнсько-плацентарно-плодового кровотоку з 28 тижнів вагітності (у пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, залежно від наявності дистресу плода визначали пульсаційний індекс (PI) та індекс резистентності (IR), в маткових артеріях, артеріях пуповини, середній мозковій артерії плода, розраховували церебро-плацентарне відношення (CPR) – відношення PI у середній мозковій артерії плода до PI в артерії пуповини. Аналіз результату виконували за допомогою on-line калькулятора доступного за посиланням <https://fetalmedicine.org/research/doppler>. Ультразвукові дослідження з доплерометрією проведені на ультразвуковому апараті “SonoSite 180 Plus” (FUJIFILM SonoSite, США).

Кардіотокографію (КТГ) виконували на кардіотокографічному багатофункціональному моніторі Avalon FM20 (Philips, UK) за загальноприйнятими рекомендаціями Фішер та Sonicaid FM800 (Huntleigh Healthcare Ltd Encore, UK) з автоматичним аналізом КТГ і показника короткочасної варіабельності серцевого ритму плода (STV) згідно критеріїв Доуз-Редмана. Для інтегральної оцінки стану плода розраховували біофізичний профіль плодп (БПП).

Для оцінки змін в плаценті при COVID-19 і їх впливу на виникнення дистресу плода проведено патоморфологічне дослідження плаценти. Зразки різних структур плаценти фіксували в 10%-му розчині забуференого формаліну (рН 7,4) протягом 24–36 год, потім заливали в парафін. З парафінових блоків на ротаційному мікротомі HM 325 (“Thermo Shandon”, Англія) робили серійні гістологічні зрізи товщиною 2-3 мкм, які забарвлювали гематоксиліном та еозином.

Імуногістохімічне дослідження (ІГХД) плаценти проводили з використанням мишачих моноклональних антитіл (МКА) проти ACE2 (anti-ACE2; clone 4G5.1; Sigma-Aldrich MABN59, replaces MAB5676; виробництва EMD Millipore Corporation; Temecula, США), мишачих МКА проти CD68 (макрофаги) (Clone KP-1, Master Diagnostica, Іспанія) та кролячих МКА до CD3

(Т-лімфоцити) (Clone SP7, Master Diagnostica, Іспанія), МКА до фактору Віллебранда (ФВ) (Factor XIII A Ab-1; Clone AC-1A1). ІГХД виконували на адгезивних скельцях Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Для високотемпературної обробки епітопів антигенів використовували цитратний буфер (рН 6,0), EDTA буфер (рН 8,0). Використано систему детекції Master Polymer Plus Detection (Peroxidase, хромоген ДАБ, Master Diagnostica, Іспанія). Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили за допомогою світлооптичних мікроскопів ZEISS (Німеччина) з системою обробки результатів "Axio Imager. A2" при збільшенні об'єктивів у 5, 10, 20, 40 разів, бінокулярної насадки у 1,5 раза та окуляру у 10 разів з камерами ERc 5s (Carl Zeiss Primo Star та AxioCam 105 color).

ІГХД з МКА до фактору фон Віллебранда (ФВ), ACE2 оцінювали з використанням коефіцієнта яскравості (КЯ) у кольоровій моделі Lab за допомогою розробленої Мирошніченко М.С. та співав. комп'ютерної програми «Analysis of color properties of raster images» [116].

ІГХД з МКА до CD3, CD68 оцінювали за підрахунком абсолютної кількості CD3⁺- та CD68⁺-клітин у полі зору мікроскопа $\times 200$.

Мікроскопічне дослідження та фотоархівування проводили із використанням світлооптичних мікроскопів «ZEISS» (Німеччина) з системою обробки даних «Axio Imager. A2» при збільшенні об'єктивів 5x, 10x, 20x, 40x, бінокулярної насадки 1,5 та окулярів 10 з камерою ERc 5s, «Carl Zeiss» PrimoStar з камерою AxioCam105 color.

Статистична обробка отриманих результатів проведена з використанням пакету програм Statistica 10.0. Різниця середніх значень показників у групах оцінювалась за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні (рівень значимості приймали $p < 0,05$).

У Державному закладі "Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України" (директор Россоха З.І.) проведено генетико-епігенетичні дослідження для з'ясування потенційних можливостей використання поліморфізмів окремих

генів та показників метилювання генів у прогнозуванні погіршення стану плода у вагітних після перенесеної коронавірусної хвороби, а саме його дистресу.

При оцінюванні впливу генетичних варіантів на ризик розвитку дистресу плода у обстежених пацієнток як контроль використано опубліковані результати вітчизняних дослідників щодо розподілу генотипів у популяції [13, 24, 79, 80, 149].

Для дослідження обрано поліморфізми генів, які кодують показники, що відіграють певну роль, як у схильності до захворювання та тяжкого перебігу COVID-19, так і у виникненні ускладнень вагітності, зокрема плацентарної недостатності та її клінічного прояву – дистресу плода: поліморфізм гену ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE) *ACE* I/D rs4340, інсерція гену рецептору прогестерону в інтроні G *PROGINS PGR* rs1042838 (Alu-інсерція), рецептора естрогену α (*ESR1*) *ESR1* A351G rs9340799, параоксонази-1 (*PON-1*) *PON1* C108T rs705379, поліморфізм ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) *eNOS* 4b/4a.

Геномну ДНК для молекулярно-генетичного аналізу варіантів генів *ACE* (I/D, rs 4340), *PGR* (Alu інсерція), *ESR1* (A351G, rs 9340799). *PON1* (C108T, rs 705379) виділяли із периферичної крові пацієнток за допомогою комерційного комплексу Quick-DNA Miniprep Plus Kit (Zymo Research, США). Варіанти генів *ACE* та *PGR* визначали із застосуванням алель специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) за протоколами опублікованими раніше [13, 54]. А для визначення варіантів гена *ESR1*, *PON1* та *eNOS* проводили ПЛР з подальшим рестрикційним аналізом відповідно до раніше опублікованих методик [13, 24, 79, 80, 149]. Продукти ампліфікації та рестрикційного аналізу візуалізували в агарозному гелі. Досліджувані ділянки генів ампліфікували із застосуванням комерційного набору «DreamTaq Green PCR Master Mix» («Thermo Scientific») та специфічних олігонуклеотидних праймерів («Metabion»). Для оцінки відповідності між генотипами вибраного зразка та генеральної популяції було використано закон Харді-Вайнберга.

Епігенетичні дослідження проводили для вивчення впливу гіперметилування промоторної ділянки гена рецептора естрогена α (ESR1) на виникнення дистресу плода при COVID-19 у жінки. З венозної крові, обробленої консервантом DNA/RNA Shield, проводили виділення ДНК з використанням комерційного набору «Quick-DNA Mini Prep Plus Kit» (Zymo Research, США) за протоколом «Samples in DNA/RNA Shield: Biological Fluids and Cell Cultures». Після цього проводили бісульфідну конверсію ДНК з використанням комерційного набору «EZ DNA Methylation-Gold Kit» (Zymo Research, США). Статус метилування оцінювали за допомогою методу ПЛР та специфічних олігонуклеотидних праймерів («Metabion», Німеччина), наведених в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Послідовність олігонуклеотидних праймерів для визначення гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1*

Ген (стан промоторної ділянки)	Послідовність праймерів (5' – 3')
<i>ESR1</i> (метильований)	ACGAGTTTAACGTCGCGGTC
	ACCCCCCAAACCGTTAAAAC
<i>ESR1</i> (неметильований)	TGTTGTTTATGAGTTTAATGTTGTGGTT
	AAAAAAACCCCCCAAACCAT

Ампліфіковані фрагменти аналізували у 2% агарозному гелі (Clever Scientific) з додаванням бромистого етидію. Визначення довжини фрагментів здійснювали з використанням маркеру молекулярної ваги GeneRuler 50 bp DNA Ladder («Thermo Scientific»), візуалізація електрофореграм проводилася за допомогою системи гель-документації «Micro DOC System with UV Transilluminator Clear View» (Clever Scientific Ltd, Велика Британія). Для інтерпретації результатів проводилась візуальна оцінка наявності або відсутності ампліфікації фрагментів метильованої (*Met*) і неметильованої ДНК

(*UnMet*). За наявності одного ампліфікаційного фрагмента в агарозному гелі довжиною 124 п.н. вважали гіперметилування відсутнім (*UnMet/ UnMet*); двох ампліфікаційних фрагментів довжиною 124 п.н. та 110 п.н. – гіперметилування в гетерозиготному стані (*Met/UnMet*), а при виявленні одного ампліфікаційного фрагменту довжиною 110 п.н. статус метилування промоторної ділянки гена – гомозиготний стан (*Met/ Met*).

Заключним третім етапом дослідження (рис. 2.4) була розробка комплексу профілактики дистресу плода у вагітних з коронавірусною інфекцією (COVID-19).

В ході проведення I та II етапу дослідження шляхом розрахунку відношення шансів (ВШ) відібрано 29 показників зі статистично значимими ВШ, які потенційно можуть бути використані для додаткової стратифікації ризику дистресу плода при COVID-19 у вагітної.

Для подальшого аналізу відібрані показники з ВШ 3 і більше, які згруповані у 3 блоки (генетико-епігенетичні дослідження, тяжкість захворювання, соматична патологія, лабораторні показники), кожному показнику згідно його значимості поставлена у відповідність певна кількість балів. Для оцінки ризиків послідовно підраховується загальна кількість балів, максимально можлива кількість 15 балів. Будемо вважати: високий ризик дистресу плода при COVID-19 у вагітної – 7 і більше балів, помірний ризик 3-6 балів, низький – до 3 балів.

Розроблена удосконалена двохетапна схема ведення вагітної з COVID-19 з метою профілактики дистресу, яка враховує вплив вірусу, системного запалення, гіпертермії, тромботичних ускладнень, ендотеліальної дисфункції та плацентарної недостатності. Схема базується на сучасних клінічних рекомендаціях і традиційних підходах до акушерського нагляду та отриманих нами наукових результатах.



Першим етапом профілактики дистресу плода у вагітних з COVID-19 рекомендовано преко́нцепційну підготовку з оцінкою соматичного стану (виявлення факторів ризику: ожиріння, цукровий діабет, гіпертензія т. ін.) та наданням рекомендацій щодо корекції способу життя, харчової поведінки, зниження рівня стресу, відмови від шкідливих звичок. Пояснення жінці ризиків захворювання на COVID-19 при вагітності, ефективності та безпечності вакцинації, проведення вакцинації.

Другим (основним) етапом є профілактика дистресу плода, яка включає 6 компонентів:

1. Діагностика і моніторинг стану вагітної та плода з обов'язковою стратифікацією ризику за запропонованою нами схемою (критерії табл. 6.3);
2. Лікувальні заходи за клінічної симптоматики COVID-19 (антипіретична, антикоагулянтна, протизапальна терапія, за потреби – глюкокортикоїди);
3. Профілактика плацентарної недостатності (ангіопротектори, вітамінно-мінеральні комплекси, антиоксиданти);
4. Раннє виявлення дистресу плода (госпіталізація в акушерський стаціонар з готовністю до дострокового розродження);
5. Розродження - при ознаках страждання плода перевага надається індукованим пологам або кесаревому розтину (КР);
6. Психоемоційна підтримка (родина, психотерапевт).

Для зручності практичного застосування представлено алгоритм ведення вагітної з COVID-19 з метою профілактики дистресу плода.

Для оцінки ефективності запропонованої схеми профілактики дистресу плода обстежено 60 пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, що були розподілені на групи. До основної групи (ОГЗ) включено 30 пацієнток, які захворіли на COVID-19 при вагітності, і подальше ведення яких проводилось за рекомендованою нами схемою профілактики дистресу плода. Групу порівняння (ГПЗ) склали 30 пацієнток з COVID-19, ведення вагітності у яких здійснювали згідно клінічних протоколів та рекомендацій МОЗ України. Проведена перевірка встановила, що сформовані групи були подібними (порівнюваними) за віком, соматичним та акушерсько-гінекологічним анамнезом, перебігом COVID-19.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми «Statistica for Windows» версії 10.0, Stat Soft Inc (США). За умови

нормальності розподілу кількісні показники у досліджуваних групах виражали як середнє арифметичне ($M \pm m$). Перевірку на нормальність проводили за допомогою критерію Шапіро-Вілкса. Достовірну різницю отриманих показників у групах при нормальному розподілі оцінювали параметричним методом з використанням критерію Стюдента. При нерівномірному розподілі застосовували U-критерій Манна-Уїтні. Різницю між показниками вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

Розділ 3

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ COVID-19 ПРИ ВАГІТНОСТІ ТА ЙОГО
ВПЛИВ НА ВИНИКНЕННЯ ДИСТРЕСУ ПЛОДА

Аналіз медичної документації КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» (клінічна база кафедри акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ України імені П. Л. Шупика) показав, що за період пандемії COVID-19 і в післяпандемічні роки, а саме 2021-2024 рр., у закладі перебувала 731 жінка, яка під час вагітності перенесла коронавірусну хворобу. Ведення пацієнток здійснювали згідно нормативних документів МОЗ України.

Класифікацію COVID-19 за ступенями тяжкості проводили за наступними критеріями. Захворювання легкого ступеня: температура тіла нижче 38 °С, кашель, слабкість, біль у горлі; відсутні критерії середнього і важкого ступеня. Середня тяжкість: температура тіла вище 38 °С; частота дихання перевищує 22 / хв; задишка при фізичних навантаженнях; пневмонія; SpO₂ менше 95 %; рівень С-реактивного протеїну (СРП) у крові вище 10 мг/л. Тяжкий перебіг хвороби діагностували при частоті дихання вище 30 / хв; SpO₂ не перевищує 93 %; PaO₂/FiO₂ більше 100 мм рт. ст.; прогресуючі пошкодження легенів, характерні для COVID-19; порушення свідомості (А за шкалою AVPU); нестабільна гемодинаміка (систолічний тиск нижче 90 мм рт. ст. або діастолічний тиск нижче 60 мм рт. ст., діурез нижче 20 мл/ год); рівень лактату в крові більше 2 ммоль/л; розрахунок вірогідності відмови органа (органів) при септичних станах за спрощеною швидкою шкалою qSOFA більше не нижче 2 балів. Критичний стан - гостра дихальна недостатність з необхідністю респіраторної підтримки шляхом інвазивної вентиляції; септичний шок; поліорганна недостатність.

Згідно з цими критеріями за період спостереження за тяжкістю перебігу COVID-19 госпіталізовані вагітні розподілені наступним чином: відносно

легкий перебіг хвороби (показаннями для госпіталізації була наявність екстрагенітальної патології, вагітність високого ризику) був у 20,2 % жінок, захворювання середньої тяжкості відмічено у 59,9% пацієнток, критеріям тяжкого перебігу відповідав стан 19,8% госпіталізованих, причому у 5,6% стан був критичним (рис. 3.1).

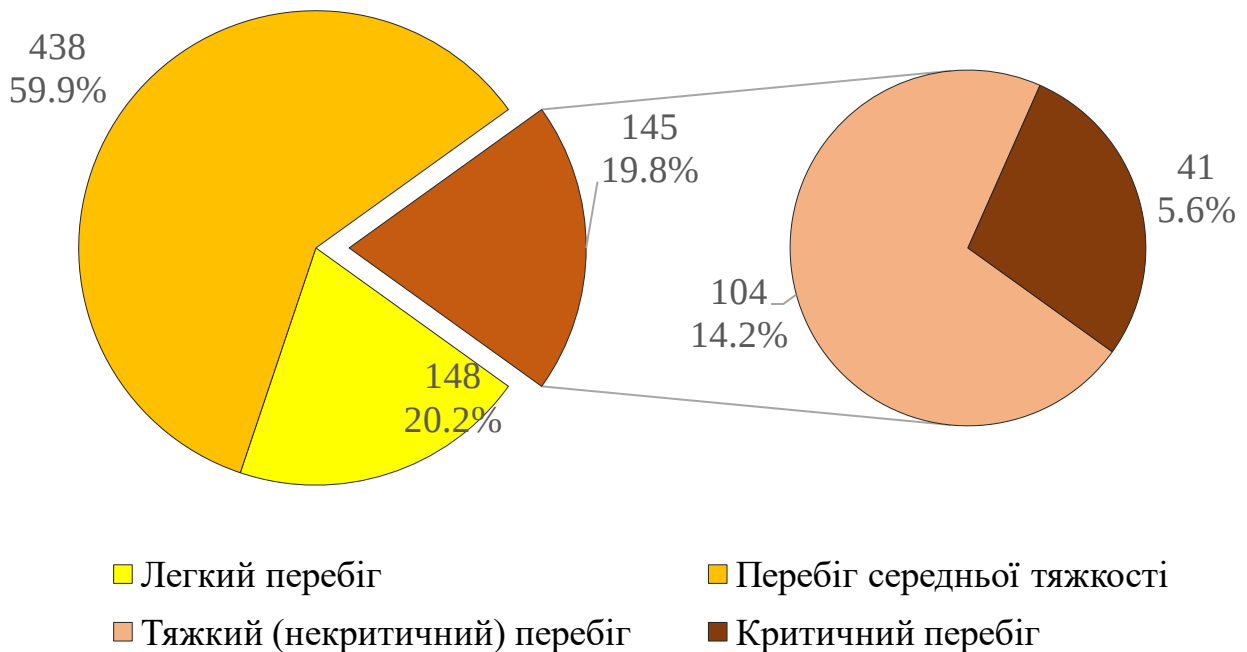


Рисунок 3.1. Тяжкість перебігу COVID-19 за період спостереження

З моменту своєї появи вірус SARS-CoV-2 постійно еволюціонував, виникали нові штами та їх мутації з різними клінічними проявами та вірулентністю, що спонукало нас проаналізувати тяжкість захворювання вагітних в динаміці еволюції вірусу в розрізі панування окремих його штамів.

Так, за перше півріччя 2021 р., коли спостерігались штами Альфа, Бета, Гамма було госпіталізовано 84 вагітні, з яких у 9 (10,7 %) був тяжкий перебіг COVID-19, а стан 2-х (2,4 %) пацієнток оцінено як критичний (рис.3.2). Штам Дельта відрізнявся більшою контагіозністю за 6 місяців (друге півріччя 2021 р.). Було госпіталізовано 234 жінки за тяжкістю перебігу: 33,3 % жінок перенесли хворобу тяжкого ступеня, 16,7 % – критичні стани. Штам Омикрон на

початку поширення характеризувався найвищою контагіозністю (214 госпіталізованих за 2 місяці 2022 р.) і легшим перебігом (лише 5,3 % вагітних з тяжким перебігом, критичні стани не фіксувались), в подальшому захворюваність знижувалась, а вірус набував ознак сезонного гострого респіраторного захворювання з піками захворювання в холодну пору року: за два роки (2023-2024 рр.) госпіталізовано 182 жінки, у 5 (2,7 %) – тяжкий перебіг захворювання, критичних станів не відмічено. Отримані дані співпадають з результатами інших дослідників щодо тяжкості перебігу COVID-19, обумовленого різними штамами SARS-CoV-2 у вагітних жінок [169].

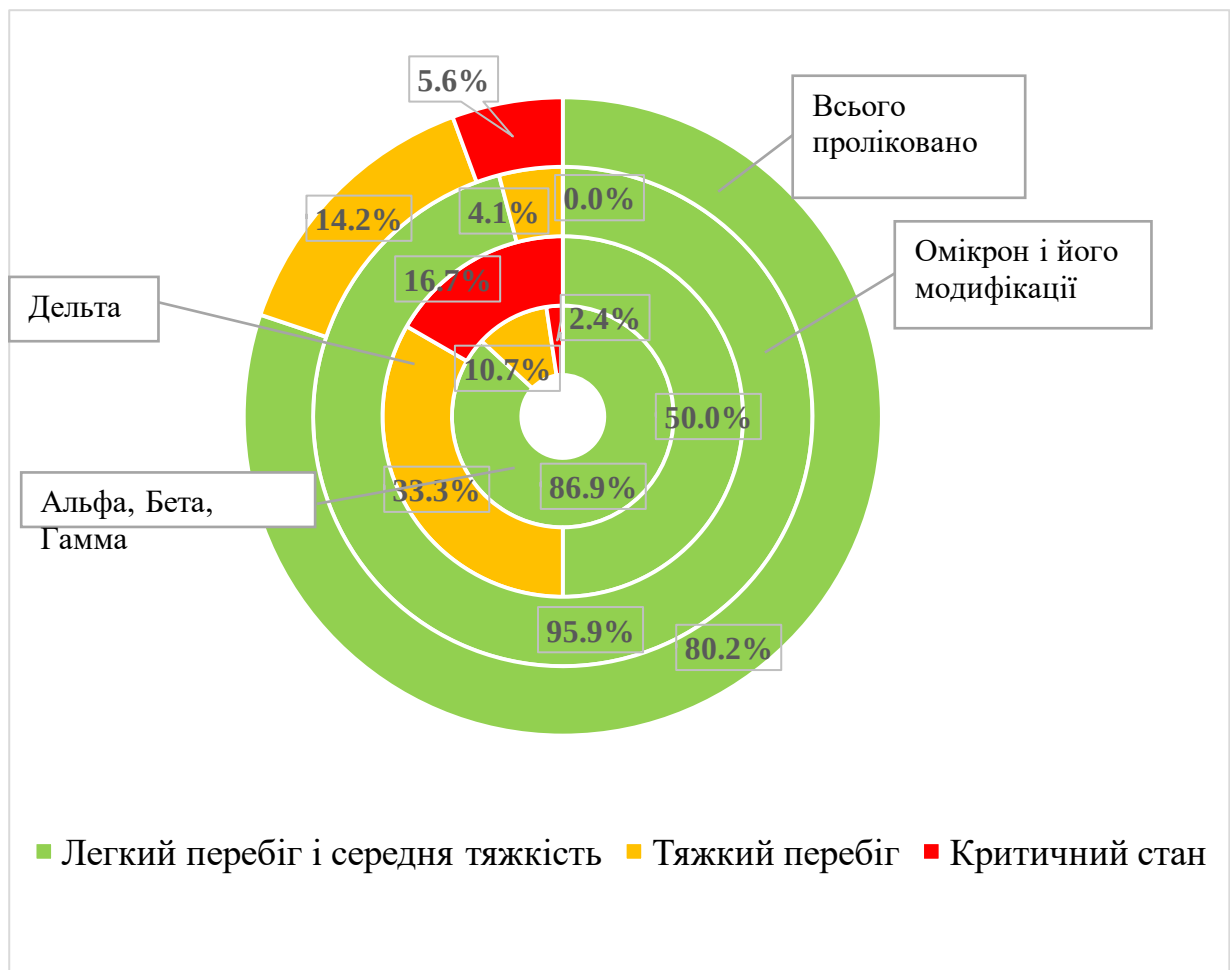


Рисунок 3.2. Розподіл вагітних за тяжкістю перебігу захворювання на COVID-19 у розрізі штамів вірусу SARS-CoV-2

Для оцінки потенційно негативного впливу COVID-19 на перебіг вагітності та визначення структури перинатальних порушень проаналізовано 300 історій пологів пацієнток, які перенесли COVID-19 при вагітності (основна група ОГ1) у порівнянні зі 100 історіями пологів жінок (контрольна група КГ), у документації яких не відображено захворювання на COVID-19 або інші ГРВІ при вагітності.

Згідно наших даних у пацієнток, хворих на COVID-19, спостерігається достовірне підвищення частоти ускладнень вагітності, пологів та порушення стану дітей при народженні (табл. 3.1). Так, у половини пацієнток групи ОГ1 відмічались ознаки плацентарної дисфункції (52,0 % проти 8,0 % групи КГ, $p<0,05$), яка призвела до порушень стану плода: ЗРП у 21,03 % жінок (проти 3,0 %, $p<0,05$) та дистресу плода у 19,0 % випадків (проти 3,0 %, $p<0,05$). Преєклампсія діагностувалась у 4 рази частіше відносно групи КГ (12,0 % проти 3,0 %, $p<0,05$). У третини пацієнток спостерігалось маловоддя (34,0 % проти 2,0 %, $p<0,05$), а у 8,0 % - агідрамніон, що не відмічено у контрольній групі. У третини жінок основної групи відмічено загрозу передчасних пологів (32,0 % проти 7,0 % у вагітних групи КГ, $p<0,05$).

Суттєво вищою у пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, була і частота ускладнених пологів: 19,0 % - передчасні пологи (4,0 % у групі КГ, $p<0,05$), 7,0 % - передчасний розрив плідних оболонок (1,0 % у групі КГ, $p<0,05$). Шляхом операції кесаревого розтину розроджено 39,0 % пацієнток групи ОГ1 (15,5 % у групі КГ, $p<0,05$).

Несприятливі умови утробного розвитку та патологічні пологи відобразились на порушенні стану дітей при народженні: асфіксія у 12,0 % новонароджених (проти 3,0 % дітей у групі КГ, $p<0,05$), у 14,0 % знижена маса тіла (проти 2,0 %, $p<0,05$). У 51 (17,0 %) дітей групи ОГ1 спостерігались різноманітні дизадаптаційні синдроми як окремо, так і в сполученні (РДС, неврологічні розлади, гастроінтестинальний синдром, жовтяниці,

тромбогеморагічні прояви) проти. 4 (4,0 %) групи КГ ($p<0,05$), у яких відмічені незначні прояви окремих порушень.

Таблиця 3.1 Ускладнення вагітності, пологів та стан новонароджених у пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності

Показник	ОГ1, n = 300		КГ, n = 100	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Плацентарна недостатність	156	52,0	8	8,0
ЗРП	63	21,0	3	3,0
Дистрес плода	57	19,0	5	5,0
Прееклампсія	36	12,0	3	3,0
Маловоддя	102	34,0	2	2,0
Агідрамніон	24	8,0	-	-
Загроза передчасних пологів	96	32,0	7	7,0
Кесарів розтин	117	39,0	15	15,0
Передчасний розрив плідних оболонок	21	7,0	1	1,0
Передчасні пологи	57	19,0	4	4,0
Асфіксія дитини при народженні	36	12,0	3	3,0
Маса тіла при народженні < 2500 г	42	14,0	2	2,0
Порушення періоду ранньої неонатальної адаптації	51	17,0	4	4,0

Примітка. Різниця за всіма показниками достовірна відносно жінок групи КГ ($p<0,05$)

Отже, згідно отриманих даних перенесений при вагітності COVID-19 призводить до вкрай негативних перинатальних результатів, що підтверджено плацентраною дисфункцією у половини вагітних, яка обумовлює такий небезпечний стан плода, як його дистрес у 19,0 % випадків, що і спонукало до вибору напрямку даного дисертаційного дослідження, а саме профілактика

дистресу плода у жінок, що перенесли COVID-19 при вагітності, і довело його актуальність.

Для виділення можливих факторів ризику дистресу плода у жінок, що перенесли COVID-19 при вагітності, комплексно обстежено 150 вагітних жінок з COVID-19: основна група 2 (ОГ2) 50 пацієнток, у яких було діагностовано дистрес плода, і група порівняння (ГП2) - 100 жінок без ускладнення вагітності дистресом плода.

Як видно з даних таблиці 3.2 суттєвої різниці між групами залежно від наявності дистресу плода ні за віком жінок, ні за паритетом не було, проте можна відмітити деяку тенденцію до збільшення частоти дистресу плода у жінок, що старші за 30 років у групі ОГ2 (40,0 % проти 28,0 % у групі ГП2, $p > 0.05$). У 2 рази вища частота у групі ОГ2 у жінок зі шкідливими звичками (переважно тютюнопаління), проте ця різниця не достовірна. Достовірна різниця зі статистично значимим відношенням шансів (ВШ) встановлена для таких негативних факторів, як ускладнений акушерсько-гінекологічний анамнез (28,0 % проти 12,0 % у групі ГП2, $p < 0.05$; ВШ = 2,85 ДІ 1,20-6,76), наявність супутньої екстрагенітальної патології (24,0 % проти 11,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,56 ДІ 1,04-6,30), високий розрахунковий індекс більше 12 балів за єдинбурською шкалою післяпологової депресії EPDS (36,0 % проти 19,0 % відповідно, $p < 0.05$; ВШ = 2,40 ДІ 1,12-5,15). Наявність різноманітних негативних психосоціальних факторів (низький дохід, невлаштований побут, конфліктні ситуації, внутрішні переселенці, втрати в сім'ї, роз'єднані сім'ї) у групі ОГ2 відмічена більш, ніж у третини випадків (36,0 % проти 22,0 % у групі ГП2, $p < 0.05$); проте відношення шансів виявилось статистично не значимим.

Таблиця 3.2 Загальна характеристика пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, залежно від наявності дистресу плода

Показник	ОГ2 n = 50		ГП2 n= 100		ВШ	ДІ	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		ЛМ	ПМ
Вік до 30 років	30	60,0	72	72,0	0,58	0,29	1,19
більше 30 років	20	40,	28	28,0	1,71	0,84	3,50
Вагітність перша	21	42,0	47	47,0	0,82	0,41	1,62
повторна	29	58,0	53	53,0	1,22	0,62	2,43
Шкідливі звички наявні	8	16,0	8	8,0	2,19	0,77	6,23
відсутні	42	84,0	92	92,0	0,46	0,16	1,30
Акушерсько-гінекологічний анамнез : ускладнений	14	28,0 ¹	12	12,0	2,85 ²	1,20	6,76
неускладнений	36	72,0 ¹	88	88,0	0,35 ²	0,15	0,83
Супутня екстрагенітальна патологія наявна	12	24,0 ¹	11	11,0	2,56 ²	1,04	6,30
відсутня	38	76,0 ¹	89	89,0	0,39 ²	0,16	0,96
Ризик депресії за шкалою EPDS > 12 балів	18	36,0 ¹	19	19,0	2,40 ²	1,12	5,15
≤ 12 балів	32	64,0 ¹	81	81,0	0,422	0,19	0,89
Негативні психосоціальні фактори наявні	18	36,0 ¹	22	22,0	1,99	0,95	4,21
відсутні	32	78,0 ¹	78	78,0	0,50	0,24	1,06

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ЛМ – ліва межа ДІ, ПМ – права межа ДІ;

1 – достовірна різниця показника відносно групи ГП2 ($p < 0,05$);

2 – ВШ статистично значиме.

Аналіз наявної екстрагенітальної патології за окремими групами хвороб (табл. 3.3) виявив у 2 і більше разів вищу частоту у групі з дистресом плода майже для всіх проаналізованих показників. Достовірно частіше при статистично значимому ВШ відмічалась патологія сечо-видільної системи (22,0 % проти 9,0 % у групі ГП2, $p < 0.05$; ВШ = 2,85 ДІ 1,09-7,43), серцево-судинні хвороби (12,0 % проти 3,0 % відповідно, $p < 0.05$; ВШ = 4,41 ДІ 1,2-6,76). Патологія дихальної системи також відмічена достовірно частіше (8,0 % проти 2,0 %, $p < 0,05$), але при незначимому ВШ=4,26 (ДІ 0,75-24,11). Найчастіше у пацієток групи ОГ2 спостерігалась надлишкова маса і ожиріння (42,0 % проти 18,0 % у групі ГП2, $p < 0.05$; статистично значиме ВШ = 4,1 ДІ 1,87-9,00).

Таблиця 3.3 Екстрагенітальна патологія у пацієток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, залежно від наявності дистресу плода

Показник	ОГ2 n = 50		ГП2 n= 100		ВШ	ДІ	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		ЛМ	ПМ
Ендокринна патологія	8	16,0 ¹	6	6,0	2,98	0,97	9,14
Патологія сечо-видільної системи	11	22,0 ¹	9	9,0	2,85 ²	1,09	7,43
Патологія печінки та ШКТ	7	14,0	8	8,0	1,87	0,64	5,50
Серцево-судинна патологія	6	12,0 ¹	3	3,0	4,41 ²	1,05	18,44
Патологія дихальної системи	4	8,0 ¹	2	2,0	4,26	0,75	24,11
Надлишкова маса тіла/ожиріння	21	42,0 ¹	18	18,0	4,10 ²	1,87	9,00

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ЛМ – ліва межа ДІ, ПМ – права межа ДІ;

1 – достовірна різниця показника відносно групи ГП2 ($p < 0,05$);

2 – ВШ статистично значиме.

Детальний аналіз розподілу пацієток у групах за індексом маси тіла (табл.3.4) виявив достовірно більшу частку жінок у групі ОГ2 з діапазоном ІМТ 30-35 та 35-40 (10,0 % проти 2,0 % у групі ГП2, $p < 0.05$; статистично значиме ВШ = 5,44 ДІ 1,02-29,14). ІМТ 40 і більше був у лише 2 (4,0 %) жінок групи ОГ2. Отже, особливо значимим для виникнення дистресу плода при COVID-19 у вагітної є ожиріння II-III ступеня – ІМТ 35 і більше (14,0 % проти 2,0 % у групі ГП2, $p < 0.05$; ВШ = 7,98 ДІ 1,59-39,98).

Таблиця 3.4 Розподіл за індексом маси тіла пацієток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, залежно від наявності дистресу плода

Показник	ОГ2 n = 50		ГП2 n= 100		ВШ	ДІ	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		ЛМ	ПМ
менше 25	29	58,0 ¹	82	82,0	0,30 ²	0,14	0,65
25-30	7	14,0	11	11,0	1,32	0,48	3,63
30-35	7	14,0 ¹	5	5,0	3,09	0,93	10,30
35-40	5	10,0 ¹	2	2,0	5,44 ²	1,02	29,14
40 і більше	2	4,0	-	-	-	-	-

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ЛМ – ліва межа ДІ, ПМ – права межа ДІ;

1 – достовірна різниця показника відносно групи ГП2 ($p < 0,05$);

2 – ВШ статистично значиме.

Переважає більшість жінок обох груп перенесла захворювання COVID-19 у терміні вагітності після 22 тижнів (табл. 3.5), проте частка жінок, які перехворіли до 22 тижнів у групі ОГ2 була достовірно вища (16,0 % проти 7,0 % у групі ГП2, $p < 0.05$) при статистично не значимому ВШ.

Таблиця 3.5 Особливості перебігу COVID-19 у вагітних залежно від наявності дистресу плода

Показник	ОГ2 n = 50		ГП2 n= 100		ВШ	ДІ	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		ЛМ	ПМ
Термін вагітності до 22 тижнів	8	16,0 ¹	7	7,0	2,53	0,86	7,44
22 - 32 тижні	42	84,0 ¹	93	93,0	0,40	0,13	1,16
Тривалість захворювання до госпіталізації до 5 днів	3	6,0	14	14,0	0,39	0,11	1,43
до 10 днів	26	52,0	53	53,0	0,96	0,49	1,90
більше 10 днів	19	38,0 ¹	21	21,0	2,31 ²	1,09	4,87
виявлено в стаціонарі	2	4,0 ¹	12	12,0	0,31	0,07	1,42
Температура при поступленні до 37°C	4	8,0	16	16,0	0,46	0,14	1,45
37 - 38 °C	13	26,0 ¹	41	41,0	0,51	0,24	1,07
більше 38 °C	33	66,0 ¹	43	43,0	2,57 ²	1,27	5,22
ЧСС до 90 уд./хв.	7	14,0	24	24,0	0,52	0,21	1,30
більше 90 уд./хв.	43	86,0	76	76,0	1,94	0,77	4,87
Сатурація до 94%	42	84,0 ¹	72	72,0	2,04	0,85	4,89
більше 94%	8	16,0 ¹	28	28,0	0,49	0,20	1,17
Киснева терапія проводилась	36	72,0 ¹	39	39,0	4,02 ²	1,93	8,40
не проводилась	14	28,0 ¹	61	61,0	0,25 ²	0,12	0,52
Тривалість кисневої терапії							
більше 7 діб	24	48,0 ¹	15	15,0	5,23 ²	2,40	11,42
до 7 діб	12	24,0 ¹	24	24,0	1,00	0,45	2,21

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ЛМ – ліва межа ДІ, ПМ – права межа ДІ;

1 – достовірна різниця показника відносно групи ГП2 ($p < 0,05$);

2 – ВШ статистично значиме.

У групі ОГ2 відносно більша зі значимим ВШ частина пацієнток з тривалістю захворювання до госпіталізації більше 10 днів (38,0 % проти 21,0

% у групі ГП2, $p < 0.05$; ВШ = 2,31 ДІ 1,09-4,87) і менша таких, у кого хвороба діагностовано в стаціонарі (4,0 % проти 12,0 % у групі ГП2, $p < 0.05$; ВШ не значиме). Температура при поступленні у стаціонар більше 38 °С відмічена у більшості пацієнток групи ОГ2 (66,0 %), що достовірно вище відносно пацієнток групи ГП2 (43,0 %, $p < 0.05$) при значимому відношенні шансів (ВШ = 2,31 ДІ 1,09-4,87). У більшості пацієнток обох груп при госпіталізації діагностовано тахікардію - частота серцевих скорочень (ЧСС) була вище 90 уд./хв., розподіл за цим показником у групах достовірно не розрізнявся. Недостатня насиченість киснем крові (сатурація до 94 %) була визначена у більшості пацієнток при госпіталізації з приводу COVID-19, при цьому у групі ОГ2 ця частка достовірно більша (84,0 % проти 72,0 % у групі ГП2, $p < 0.05$; ВШ не значиме).

Киснева терапія проводилась у 72,0 % жінок групи ОГ2 та 39,0 % групи ГП2 ($p < 0,05$, ВШ = 4,02 ДІ 1,93-8,4) різними методами, терапії більше 7 діб потребували 48,0 % пацієнток проти 15,0 % ($p < 0,05$, ВШ = 5,23 ДІ 2,40-11,42). Медикаментозна терапія проводилась за рекомендаціями МОЗ України, дійсними на момент госпіталізації.

Згідно даних табл. 3.6 більше половини пацієнток групи ОГ2 страждали на анемію (62,0 % проти 41,0 % у групі ГП2, $p < 0.05$; ВШ = 2,35 ДІ 1,17-4, 71). Відмічались також наступні зміни лабораторних показників. Тромбоцитопенія – у 16,0 % та 6,0 % пацієнток за групами ОГ2 та ГП2 ($p < 0.05$; ВШ не значиме). Лейкоцитопенія у перші дні захворювання змінювалась лейкоцитозом (28,0 % проти 12,0 % у групі ГП2, $p < 0.05$; ВШ = 2,85 ДІ 1,20-6,76). Лімфопенія спостерігалась у 54,0 % та 36,0 % відповідно ($p < 0.05$; ВШ = 2,09 ДІ 1,05-4,16). На приєднання бактеріальної інфекції вказує зміщення формули крові вліво (зростання відсотку паличкоядерних нейтрофілів) у 64,0 % та 46,0 % пацієнток за групами ($p < 0,05$; ВШ = 2,09 ДІ 1,04-4,20).

Таблиця 3.6 Зміни лабораторних показників пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, залежно від наявності дистресу плода

Показник	ОГ2 n = 50		ГП2 n= 100		ВШ	ДІ	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		ЛМ	ПМ
Анемія	31	62,0 ¹	41	41,0	2,35 ²	1,17	4,71
Тромбоцитопенія	8	16,0 ¹	6	6,0	2,98	0,97	9,14
Лейкоцитоз	14	28,0 ¹	12	12,0	2,85 ²	1,20	6,76
Лімфопенія	27	54,0 ¹	36	36,0	2,09 ²	1,05	4,16
Підвищення паличкоядерних нейтрофілів	32	64,0 ¹	46	46,0	2,09 ²	1,04	4,20
Підвищення АЛТ	19	38,0 ¹	18	18,0	2,79 ²	1,30	6,00
Підвищення АСТ	23	46,0 ¹	21	21,0	3,20 ²	1,54	6,69
Зниження ПЧ	20	40,0	28	28,0	1,71	0,84	3,50
Підвищення фактору Віллебранда	23	46,0 ¹	15	15,0	4,83 ²	2,21	10,55
Підвищення Д-димеру	38	76,0 ¹	51	51,0	3,04 ²	1,43	6,49

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ЛМ – ліва межа ДІ, ПМ – права межа ДІ;

1 – достовірна різниця показника відносно групи ГП2 ($p < 0,05$);

2 – ВШ статистично значиме.

На тяжкість органічних пошкоджень може вказувати також рівень цитолізу. Зростання концентрації в крові аланінамінотрансферази (АЛТ) відмічено у 38,0 % та 18,0 % вагітних відповідно ($p < 0,05$; ВШ = 2,79 ДІ 1,30-6,00), аспартатамінотрансферази (АСТ) - у 46,0 % та 21,0 % жінок ($p < 0,05$; ВШ = 3,20 ДІ 1,54-6,69). COVID-19 характеризується протромботичними змінами системи гемостазу, що підтвердилось і в наших дослідженнях і проявилось зниженням протромбінового часу у частини пацієнток та зростанням концентрації Д-димеру у переважної більшості пацієнток групи ОГ2 (76,0 %) та

половини – групи ГП2 (51,0 %), різниця між групами достовірна зі значимим ВШ ($p < 0,05$; ВШ = 3,04 ДІ 1,43-6,49). На наявність ендотеліальної дисфункції вказує зростання фактору фон Віллебранда майже у половини жінок групи ОГ2 з найвищим значимим ВШ (ВШ = 4,83 ДІ 2,21-10,55).

Серед основних клінічних проявів коронавірусної хвороби при госпіталізації вагітних (табл. 3.7) найбільш поширеною була гіпертермія, частота якої трохи вища у групі з дистресом, проте без статистичної достовірності

Таблиця 3.7 Симптоми коронавірусної хвороби у вагітних залежно від наявності дистресу плода

Показник	ОГ2 n = 50		ГП2 n= 100		ВШ	ДІ	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		ЛМ	ПМ
Гіпертермія	46	92,0	84	84,0	2,19	0,69	6,94
Підтверджена пневмонія	26	52,01 ¹	36	36,0	1,93	0,97	3,84
Ломота суглобів, м'язевий біль	21	42,0	36	36,0	1,29	0,64	2,58
Слабкість	27	54,0	41	41,0	1,69	0,85	3,35
Аносмія	6	12,0	10	10,0	1,23	0,42	3,59
Головний біль	33	66,0 ¹	52	52,0	1,79	0,89	3,62
Першіння або біль в горлі	20	40,0	36	36,0	1,19	0,59	2,38
Кашель	31	62,0	51	51,0	1,57	0,78	3,13
Утруднення дихання/задишка	36	72,0 ¹	48	48,0	2,79 ²	1,34	5,79
Риніт	24	48,0	42	42,0	1,27	0,64	2,52
Діарея	8	16,0	19	19,0	0,81	0,33	2,01
Страх, тривога	31	62,0 ¹	42	42,0	2,25 ²	1,12	4,52
Безсоння	18	36,0	30	30,0	1,31	0,64	2,69

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ЛМ – ліва межа ДІ, ПМ – права межа ДІ;

1 – достовірна різниця показника відносно групи ГП2 ($p < 0,05$);

2 – ВШ статистично значиме.

Серед інших симптомів з достовірною різницею вирізняється головний біль (66,0 % у групі ОГ2 проти 52,0 % у групі ГП2, $p < 0.05$; ВШ не значиме). При значимому ВШ достовірно вища у групі ОГ2 частота скарги на утруднення дихання/задишку (72,0 % проти 48,0 % у групі ГП2, $p < 0.05$; ВШ = 2,79 ДІ 1,34-5,79) та страх, тривогу (62,0 % проти 42,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,25 ДІ 1,12-4,52).

При вірусних захворюваннях, і COVID-19 зокрема, запалення відіграє одну з основних ролей, у розвитку різноманітних ускладнень, тому ми вивчали маркери запалення у вагітних залежно від наявності дистресу плода (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 Маркери запалення у пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, залежно від наявності дистресу плода

Показник	ОГ2 n = 50		ГП2 n = 100		ВШ	ДІ	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		ЛМ	ПМ
Підвищення рівня СРП	39	78,0 ¹	59	59,0	2,46 ²	1,13	5,37
11 – 50 мг/л	21	42,0	47	47,0	0,82	0,41	1,62
50-100 мг/л	14	28,0 ¹	10	10,0	3,50 ²	1,42	8,60
100 мг/л і вище	4	8,0 ¹	2	2,0	4,26	0,75	24,11
Підвищення рівня Інтерлейкіну-6	14	28,0 ¹	11	11,0	3,15 ²	1,31	7,58
7 – 50 мг/мл	11	22,0 ¹	10	10,0	2,54 ²	1,00	6,47
50 мг/мл і вище	3	6,0 ¹	1	1,0	6,32	0,64	62,38
Підвищення рівня прокальцитоніну	18	36,0 ¹	14	14,0	3,46 ²	1,54	7,75
0,1 – 0,5 нг/мл	12	24,0 ¹	10	10,0	2,84 ²	1,13	7,14
0,5 нг/мл і вище	6	12,0 ¹	4	4,0	3,27	0,88	12,18

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ЛМ – ліва межа ДІ, ПМ – права межа ДІ;

1 – достовірна різниця показника відносно групи ГП2 ($p < 0,05$);

2 – ВШ статистично значиме.

У пацієнток групи ОГ2 достовірно частіше відмічено підвищення С-реактивного протеїну (СРП) при значимому ВШ (78,0 % проти 59,0 % у групі ГП2, $p < 0.05$; ВШ = 2,46 ДІ 1,13-5,37), при цьому концентрація СРП вище 50 мг/л спостерігалась у 2,5 разу частіше (28,0 % проти 12,0 % відповідно, $p < 0.05$; ВШ = 4,13 ДІ 1,79-9,51). Фактором ризику дистресу плода може слугувати і високий рівень інтерлейкіну-6, характерний для коронавірусної хвороби [125], концентрація показника вище 7 мг/мл відмічена у 28,0 % пацієнток групи ОГ2 проти 11,0 % у групі ГП2 ($p < 0.05$; ВШ = 3,15 ДІ 1,31-7,58). Те ж саме стосується і підвищення рівня прокальцитоніну (36,0 % проти 14,0 % у групі ГП2, $p < 0.05$; ВШ = 3,46 ДІ 1,54-7,75).

Дистрес плода часто відмічався у сполученні з іншими ускладненнями вагітності (табл. 3.9), частота яких при відсутності цього ускладнення нижча у кілька разів.

Таблиця 3.9 Ускладнення вагітності і пологів у пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, залежно від наявності дистресу плода

Показник	ОГ2, n = 50		ГП2, n= 100	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
ЗРП	21	42,0 ¹	15	15,0
Прееклампсія	12	24,0 ¹	7	7,0
Маловоддя	25	50,0 ¹	17	17,0
Агідрамніон	2	4,0	1	1,0
Загроза передчасних пологів	23	46,0 ¹	19	19,0
Кесарів розтин	36	72,0 ¹	32	32,0
Передчасний розрив плідних оболонок	6	12,0 ¹	4	4,0
Передчасні пологи	19	38,0 ¹	16	16,0

Примітка. 1 – достовірна різниця показника відносно групи ГП2 ($p < 0,05$)

Найчастіше спостерігалась ЗРП (42,0 % проти 15,0 % у групі ГП2, $p<0,05$), маловоддя (50,0 % проти 17,0 %, $p<0,05$) та загроза передчасних пологів (46,0 % проти 19,0 % $p<0,05$). Пологи жінок з групи ОГ2 також були ускладненими у більшості випадків. Кесарів розтин застосовували у 72,% роділь (проти 32,0 % у групі порівняння, $p<0,05$). Передчасні пологи відбулись у 38,0 % жінок групи ОГ2 проти 16,0 % групи ГП2 ($p<0,05$).

Відмічено 4 випадки перинатальної смерті у жінок, що перенесли COVID-19 при вагітності (перинатальна смертність склала 27,2 на 1000 народжених живими та мертвими): 3 випадки антенатальної смерті (2 у групі ОГ2 і 1 – у групі ГП2) та 1 випадок ранньої неонатальної смерті у групі ОГ2. Всього народилось 147 живих дітей (48 у групі ОГ2 та 99 у групі ГП2). У вагітних з дистресом плода перинатальна смертність склала 62,5.

При COVID-19 у жінки плід розвивається у несприятливих умовах, що закономірно негативно відображається на стані дитини при народженні і обумовлює порушення перебігу неонатального періоду і подальшого розвитку, особливо у випадках внутрішньоутробної гіпоксії. Як видно з рисунку 3.3. лише у 8,8 % дітей групи ОГ2 не було діагностовано асфіксії при народженні (31,3 % у групі ГП2, $p<0,05$), при чому у 18,8 % відмічалась тяжка асфіксія (проти 2,0 % відповідно, $p<0,05$). Висока частота ЗРП та передчасних пологів обумовили меншу масу тіла при народженні дітей групи ОГ2 (див. рис. 3.3): 45,9 % дітей народжені з масою тіла менше 2500 г (проти 17,2 %, $p<0,05$).

За даними таблиці 3.10 ознаки недоношеності мали 39,6 % новонароджених групи ОГ2 та 16,2 – групи ГП2 ($p<0,05$). У переважної більшості дітей після перенесеного дистресу (83,3 % проти 32,2 у групі без дистресу плода, $p<0,05$) відмічені різноманітні порушення періоду ранньої неонатальної адаптації, найчастішими серед яких були неврологічні розлади (58,3 % проти 20,2 % відповідно. $p<0,05$), порушення терморегуляції та прояви геморагічного синдрому.

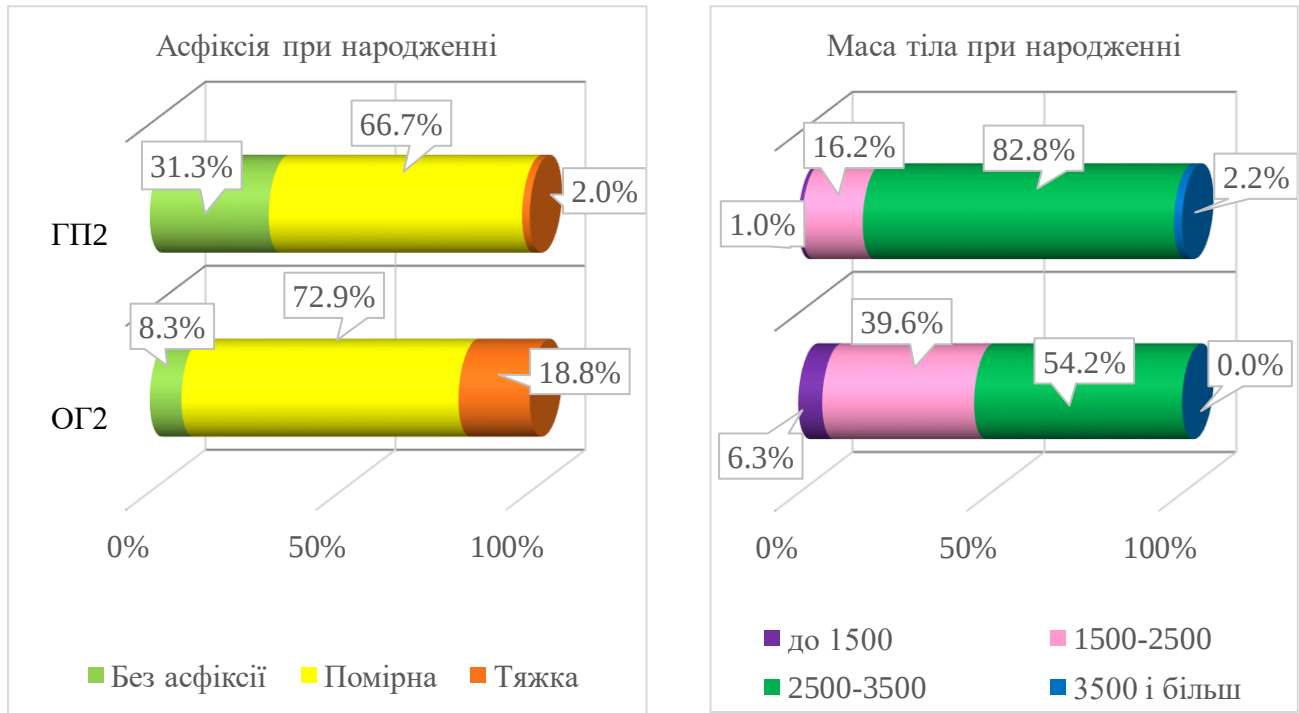


Рисунок 3.3. Розподіл за станом при народженні дітей від матерів, які при вагітності перенесли COVID-19, залежно від наявності дистресу плода

Отже, проведений аналіз медичної документації госпіталізованих жінок, які під час вагітності перенесли коронавірусну хворобу, виявив легкий перебіг хвороби у 20,2 %, захворювання середньої тяжкості у 59,9%, критеріям тяжкого перебігу відповідав стан 19,8% пацієнток, причому у 5,6% стан був критичним. Найтяжчим перебігом у вагітних характеризувався штам Дельта вірусу SARS-CoV-2, а найлегшим, проте найбільш контагіозним – штам Оміврон.

Таблиця 3.10 Клінічна характеристика новонароджених у пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, залежно від наявності дистресу плода

Показник	ОГ2, n = 48		ГП2, n= 99	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Недоношеність	19	39,6	16	16,2
Гіпотрофія	20	41,7	14	14,1
Порушення періоду ранньої неонатальної адаптації:				
- РДС;	18	37,5	15	15,2
- неврологічні порушення;	28	58,3	20	20,2
- гіпоглікемічний синдром;	17	35,4	10	10,1
- гастроінтестинальний синдром;	25	52,1	14	14,1
- порушення терморегуляції;	21	43,8	18	18,2
- жовтяниця;	18	37,5	16	16,2
- геморагічний синдром	21	43,8	7	7,1

Примітка. Різниця за всіма показниками достовірна відносно жінок групи КГ ($p<0,05$)

У пацієнток, хворих на COVID-19, спостерігається підвищення частоти ускладнень вагітності, пологів та порушення стану дітей при народженні. Так, у половини пацієнток відмічались ознаки плацентарної дисфункції (52,0 % проти 8,0 % у жінок без COVID-19, $p<0,05$), яка призвела до порушень стану плода: ЗРП у 21,0 % жінок (проти 3,0 %, $p<0,05$) та дистресу плода у 19,0 % випадків (проти 3,0 %, $p<0,05$). У третини пацієнток спостерігалось маловоддя (34,0 % проти 2,0 %, $p<0,05$), у 19,0 % - передчасні пологи (проти 4,0 %, $p<0,05$).

Аналіз медико-соціальних характеристик пацієнток та особливостей перебігу коронавірусної хвороби дозволив визначити потенційні фактори ризику виникнення дистресу плода у жінок, які хворіли на COVID-19 при

вагітності. Достовірна різниця встановлена для таких факторів, як ускладнений акушерсько-гінекологічний анамнез (28,0 % проти 12,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,85 ДІ 1,20-6,76), наявність супутньої екстрагенітальної патології (24,0 % проти 11,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,56 ДІ 1,04-6,30), більше 12 балів з шкалою депресії EPDS (36,0 % проти 19,0 % $p < 0.05$; ВШ = 2,40 ДІ 1,12-5,15).

Достовірно частіше при статистично значимому ВШ відмічалась патологія сечо-видільної системи (22,0 % проти 9,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,85 ДІ 1,09-7,43), серцево-судинні хвороби (12,0 % проти 3,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 4,41 ДІ 1,2-6,76). Найчастіше у пацієнток з дистресом спостерігалась надлишкова маса і ожиріння (42,0 % проти 18,0 %, $p < 0.05$; статистично значиме ВШ = 4,1 ДІ 1,87-9,00). Особливо значимим для виникнення дистресу плода при COVID-19 у вагітної є ожиріння II-III ступеня – ІМТ 35 і більше (14,0 % проти 2,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 7,98 ДІ 1,59-39,98).

Відносно більша зі значимим ВШ частина пацієнток з тривалістю захворювання до госпіталізації більше 10 днів (38,0 % проти 21,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,31 ДІ 1,09-4,87), температурою при поступленні у стаціонар більше 38 °С (66,0 % проти 43,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,31 ДІ 1,09-4,87). Киснева терапія проводилась у 72,0 % жінок (проти 39,0 % $p < 0.05$, ВШ = 4,02 ДІ 1,93-8,4), терапії більше 7 діб потребували 48,0 % пацієнток проти 15,0 % ($p < 0.05$, ВШ = 5,23 ДІ 2,40-11,42).

Більше половини пацієнток страждали на анемію (62,0 % проти 41,0 % у, $p < 0.05$; ВШ = 2,35 ДІ 1,17-4,71). Серед лабораторних показників можна відмітити підвищення концентрації аспартатамінотрансферази (АСТ) - у 46,0 % проти 21,0 % жінок ($p < 0.05$; ВШ = 3,20 ДІ 1,54-6,69) та Д-димеру (76,0 % проти 51,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 3,04 ДІ 1,43-6,49).

При значимому ВШ достовірно вища у групі з дистресом плода частота скарг на утруднення дихання/задишку (72,0 % проти 48,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,79 ДІ 1,34-5,79) та страх, тривогу (62,0 % проти 42,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,25 ДІ 1,12-4,52).

Серед маркерів запалення найбільш значимою виявилась концентрація С-реактивного протеїну (СРП) вище 50 мг/л, яка спостерігалась у 2,5 разу частіше (28,0 % проти 12,0 % відповідно, $p < 0.05$; ВШ = 4,13 ДІ 1,79-9,51). Статистично значиме також і підвищення інтерлейкіну-6 та прокальцитоніну.

Дистрес плода у пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, часто сполучається з іншими ускладненнями гестаційного процесу та пологів, а також асоціюється з перинатальною смертністю (62,5 на 1000 народжених живими і мертвими), порушенням стану новонароджених (асфіксія у 91,2 %, маса тіла менше 2500 г у 45,9 %, порушення періоду ранньої неонатальної адаптації у 83,3 %, найчастіше – неврологічні розлади у 58,3 %).

Отже, встановлена висока частота дистресу плода у пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, визначені потенційні фактори ризику його розвитку, показані негативні наслідки внутрішньоутробної гіпоксії на стан дитини при народженні та розвиток у ранньому неонатальному періоді.

Розділ 4

СТАН МАТЕРИНСЬКО-ПЛАЦЕНТАРНО-ПЛОДОВОГО КОМПЛЕКСУ
В ЖІНОК, ЯКІ ХВОРИЛИ НА COVID-19 ПРИ ВАГІТНОСТІ

Оцінку стану материнсько-плацентарно-плодового комплексу проводили за даними результатів дослідження плацентарних гормонів (прогестерон і естрадіол), показників стану плода (КТГ/НСТ, БПП, УЗД з доплерометрією), морфологічні, патогістологічні та імуногістохімічні дослідження плаценти.

Комбінація біофізичних (КТГ/НСТ, БПП) і серцево-судинних параметрів (доплерометрія артерій пуповини, середньої мозкової артерії) вважається надійним підходом для спостереження за станом плода [18]. Серед цих методів загально рекомендованими є поєднання КТГ/НСТ і доплерометрії артерій пуповини. У III триместрі вагітності доплерометрія СМА та ЦПВ додатково вказує на погіршення стану плода, тому рекомендовано включати їх до частина доплерометричних досліджень.

Як видно з даних таблиці 4.1 у вагітних, які хворіли на COVID-19 при вагітності, вже в II триместрі спостерігається певне напруження гормональної функції плаценти, що проявляється зниженою концентрацією у сироватці крові жінки прогестерону (П) та естрадіолу (Е), причому у пацієнток групи ОГ2 показники достовірно знижені відносно відповідних значень у жінок контрольної групи, а рівень естрадіолу і відносно групи ГП2. Зниження співвідношення $P/E \cdot 10^5$ вказує на відносне превалювання естрогенів над основним захисним гормоном вагітності – прогестероном, у жінок з дистресом плода ($3,88 \pm 0,31$ проти $4,93 \pm 0,39$ та $5,62 \pm 0,26$ у пацієнток груп ГП2 та КГ, $p < 0,05$). Деякі дослідники вважають, що прогестерон також володіє певними протективними можливостями щодо COVID-19, зокрема тяжкого перебігу хвороби, а отже і його ускладнень [10].

Таблиця 4.1 Рівень плацентарних гормонів у пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, залежно від наявності дистресу плода

Показник	ОГ2, n = 50	ГП2, n= 100	КГ, n = 100
в II триместрі вагітності			
Прогестерон, нг/мл	32,4±9,7 ¹	49,4±9,5	64,3±8,1
Естрадіол, нг/л	820,7±45,4 ¹²	985,4±41,4	1154,1±37,2
П*10 ⁵ /Е	3,88±0,31 ¹²	4,93±0,39	5,62±0,26
в III триместрі вагітності			
Прогестерон, нг/мл	84,5±27,4 ¹²	171,2±24,6	223,4±25,3
Естрадіол, нг/л	1638,4±41,5 ¹²	1965,3±42,9 ¹	2458,3±48,1
П*10 ⁵ /Е	5,13±0,38 ¹²	8,70±0,35	9,07±0,44

Примітки: 1 – достовірна різниця показника відносно групи ГП2 ($p < 0,05$);

² достовірна різниця показника відносно групи КГ ($p < 0,05$).

У III триместрі відмічається подальше виснаження гормональної функції плаценти у пацієнток основних груп: прогестерон знижений відносно контролю у групі ГП2 на 22,4 %, а у групі ОГ2 на 62,8 %, естрадіол – на 20,3 % та 33,4 % відповідно. При цьому співвідношення гормонів у групі ГП2 статистично не відрізняється від групи контролю, а у групі ОГ2 - суттєво нижче відносно показників і групи ОГ2, і КГ (5,13±0,38 проти 8,70±0,35 та 9,07±0 відповідно, $p < 0,05$).

Виявлені суттєві порушення материнсько-плацентарно-плодового кровотоку у пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, про що свідчать показники параметрів кривих швидкості кровоплину досліджуваних при доплерометрії судин у 32-34 тижні вагітності (табл. 4.2). Так, відмічено достовірне підвищення резистентності кровотоку в маткових артеріях та в артеріях пуповини у групі з дистресом плода ОГ2 відносно контрольної групи. Найбільш небезпечним проявом патологічних змін материнсько-плацентарно-плодового комплексу є нульовий або реверсний кровотік в артеріях пуповини,

що спостерігалось у 13 (26,0 %) пацієнток групи ОГ2 і не відмічалось в інших групах дослідження.

Таблиця 4.2 – Стан материнсько-плацентарно-плодового кровотоку в III триместрі вагітності у пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, залежно від наявності дистресу плода

Показник	ОГ2, n = 50	ГП2, n= 100	КГ, n = 100
в маткових артеріях			
PI	0,97±0,08 ¹	0,81±0,10	0,70±0,06
IR	0,64±0,05 ¹	0,54±0,08	0,50±0,05
в артеріях пуповини			
PI	1,18±0,06 ¹	1,11±0,05	1,02±0,06
IR	0,76±0,06 ¹	0,61±0,09	0,59±0,06
в середній мозковій артерії плода			
PI	1,52±0,07 ¹²	1,67±0,06	1,81±0,06
IR	0,67±0,08	0,75±0,06	0,77±0,07
Інтегральний показник стану плода			
CPR	1,54±0,21 ¹²	1,94±0,19	2,09±0,16

Примітки: 1 – достовірна різниця показника відносно групи ГП2 ($p < 0,05$);

2 достовірна різниця показника відносно групи КГ ($p < 0,05$).

Достовірне зниження пульсаційного індексу (PI) в середній мозковій артерії плода свідчить внутрішньоутробну гіпоксію, яка запускає компенсаторний механізм захисту мозку плода – централізацію кровобігу, на що вказує інтегральний показник стану плода – церебро-плацентарне відношення (CPR), який має тенденцію до зниження у групі ГП2 і достовірно знижений відносно обох інших груп у вагітних з дистресом плода (1,54±0,21 проти 1,94±0,19 та 2,09±0,16 у групах ГП2 та КГ відповідно, $p < 0,05$). Порівняння значень з перцентильними графіками вказує що значення CPR

опускається у небезпечну зону нижче 5-го центиля у 38 (76,0 %) пацієток групи ОГ2.

На дистрес плода в групі ОГ2 вказують відповідні зміни КТГ (зниження БЧСС, збільшення тривалості ділянок монотонного ритму, амплітуди миттєвих осциляцій, у деяких випадках «термінальні» типи кривих) та зниження бальної оцінки БПП ($6,279 \pm 0,27$ проти $8,64 \pm 0,26$ та $9,38 \pm 0,29$ балу у групі ГП2 та в контролі, $p < 0,05$).

Розподіл пацієток у групах за показником короткої варіабельності (STV) відповідно до критеріїв Dawes/Redman також відображає стан плода (рис. 4.1): більше 4 балів отримали переважна більшість жінок у групі КГ (88,0 %), трохи більше половини - у групі ГП2 (53,0 %) і лише 2 (4,0 %) жінки у групі ОГ2 ($p < 0,05$).

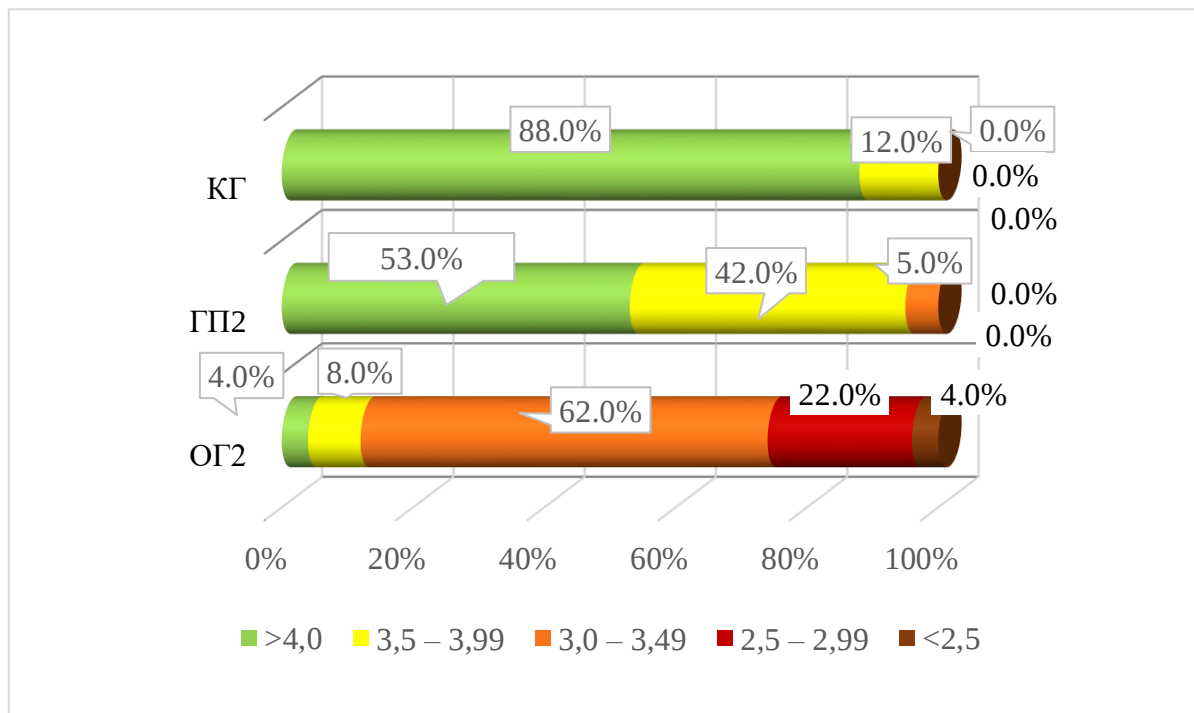


Рисунок 4.1. Розподіл вагітних, які при вагітності перенесли COVID-19, за показником STV залежно від наявності дистресу плода

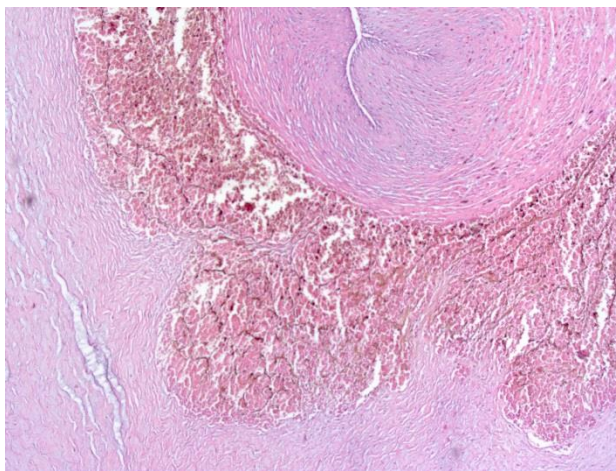
Виражені ознаки гіпоксії (від 3 до 3,5 балу) у більшості жінок групи з дистресом (62,0 % проти 5,0 % у груп ГП2, $p < 0,05$), в контролі оцінка нижче 3,5 балу не виставлялась. Тяжка гіпоксія згідно цих критерій діагностована лише в

групі ОГ2 (22,5 %), критичному стану (загроза загибелі плода) відповідали показники 2-х (4,0 %) пацієнток цієї групи, в обох випадках відбулась антенатальна смерть плода.

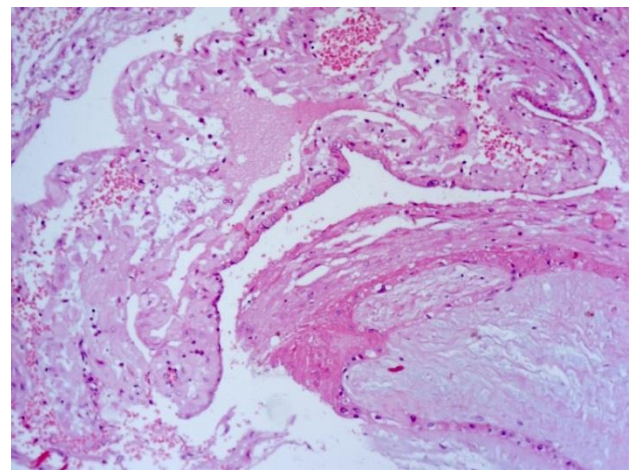
Враховуючи, що порушення стану плода є клінічним проявом плацентарної недостатності (ПН), ми проводили дослідження плаценти, які показали наступне.

Патоморфологічне дослідження плаценти, показало що у більшості пацієнток, які при вагітності перенесли COVID-19, спостерігаються морфологічні прояви ПН різного ступеня вираженості, розповсюдженості та відповіді на вірусну інфекцію.

В пуповині та оболонках відмічається виражений набряк, крововиливи, подекуди ознаки тромбоутворення, у деяких випадках – ознаки амніоніту в оболонках (рис.4.2).



а)



б)

Рисунок 4.2 – Пуповина та оболонки плаценти пацієнток, які при вагітності перенесли COVID-19 з вираженими дисциркуляторними розладами. Забарвлення еозином та гематоксиліном: а) пуповина: набряк, дисмукоїдоз, значні крововиливи. Зб. х 50; б) Виражені дегенеративні зміни оболонок з ознаками амніоніту: набряк, дисмукоїдоз, крововиливи, клітинна інфільтрація. Зб. х 100

У тканині плаценти розлади кровообігу у вигляді повнокрів'я судин різного калібру, стази та крововиливи, в частині судин ознаки тромбоутворення, ділянки з відкладанням фібрину у міжворсинчастих просторах, зони фібриноїдного некрозу, наявність недозрілих ворсин, синцитіальних бруньок (рис. 4.3).

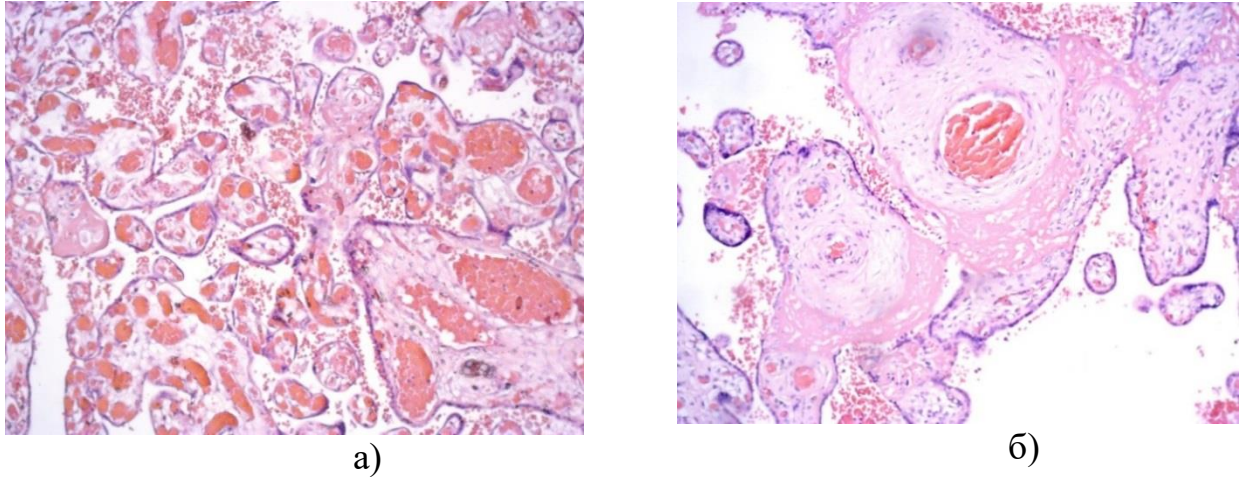


Рисунок 4.3 – Тканина плаценти пацієток, які при вагітності перенесли COVID-19 з вираженими дисциркуляторними розладами. Забарвлення еозином та гематоксиліном: а) крововиливи, повнокрів'я, сегментарне тромбоутовення, збільшення x 200; б) тромбоз судини, ділянки фібрину, зб. x 100

В плацентах пацієток з дистресом плода спостерігаються ще більш виражені зміни: в тканині самої плаценти ущільнення паренхіми, набряк, розповсюджені виражені дисциркуляторні розлади, а саме зони ішемії та інфарктів, які є наслідком тромбоутворення в судинах середнього та дрібного калібру (рис. 4.4 а). Відмічались значні ділянки у міжворсинчастих просторах з відкладанням фібрину, збільшення кількості міжворсинчастого фібрину, дисоційоване дозрівання ворсин, міжворсинчастий тромбоз, недозрілі ворсини, проліферація синцитотрофобласту, синцитіальні бруньки, подекуди ангіоматоз ворсин. В більшості зразків спостерігалась хронічна лімфо-гістіоцитарна клітинна інфільтрація ворсин, інтервіллозит, ознаки васкуліту (рис.4.4 б).

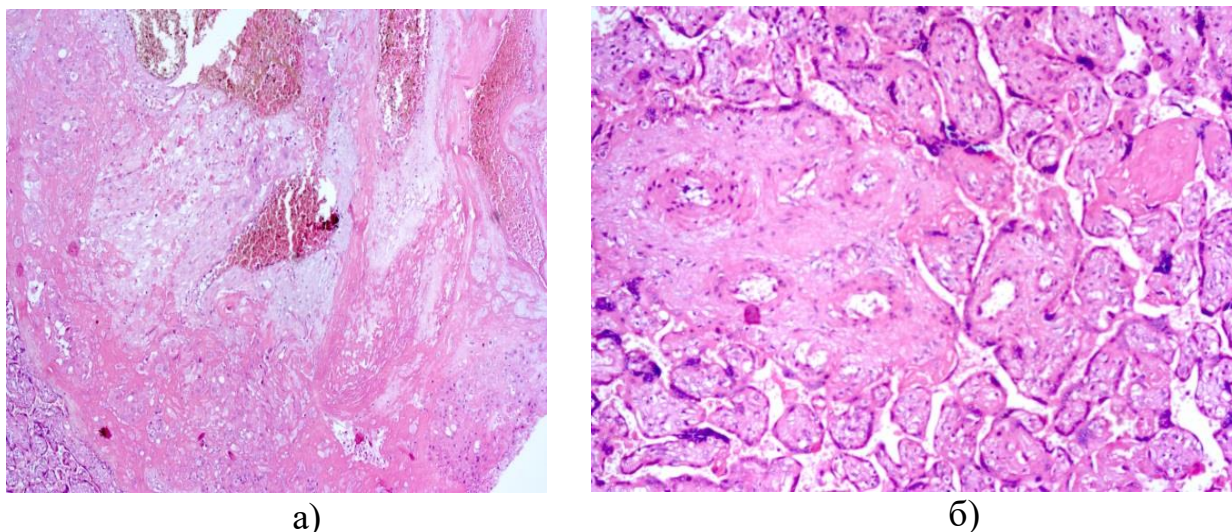
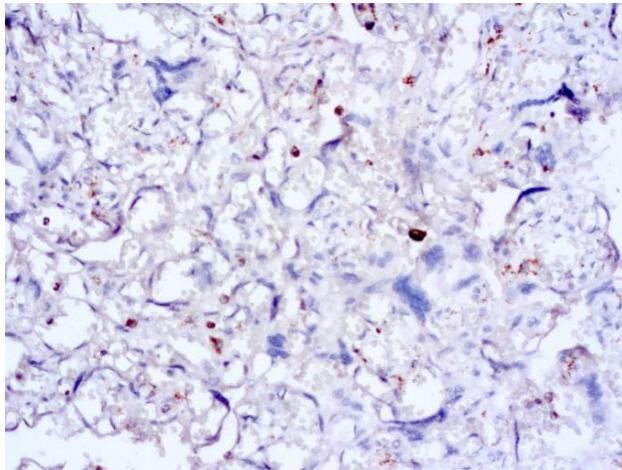


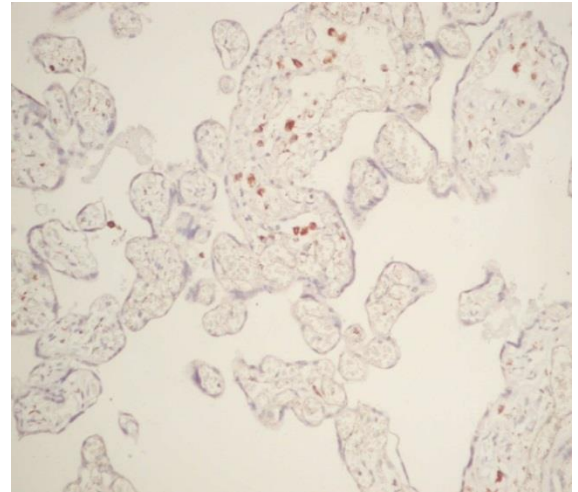
Рисунок 4.4 – Тканина плаценти пацієток, які при вагітності перенесли COVID-19 з дистресом плода (група ОГ2). Забарвлення гематоксиліном та еозином: а) велика ділянка інфаркту з проявами організації, тромбозом, дегенеративними змінами, збільшення x 50; б) виражені фібриноїдні зміни, інтервіллозит, васкуліт, збільшення x 200

При проведенні фенотипування клітинного інфільтрату у плацентах групи КГ відмічалась нерівномірно виражена експресія макрофагів (CD68) різного розміру, кількості, які локалізувались в різних ділянках плаценти (рис.4.5).

В групі COVID-19 з дистресом плода (ОГ2) відмічалась позитивна експресія макрофагів в ділянках хоріального дерева, міжворсинчастому просторі та зонах фібриноїдних змін/фібриноїдного некрозу (рис.4.6а). В групі COVID-19 без дистресу плода (ГП2) було зазначено виражена інфільтрація децидуальної оболонки позитивними клітинами макрофагального ряду та помірно виражену інфільтрацію в зоні хоріальної пластинки (рис.4.6б).

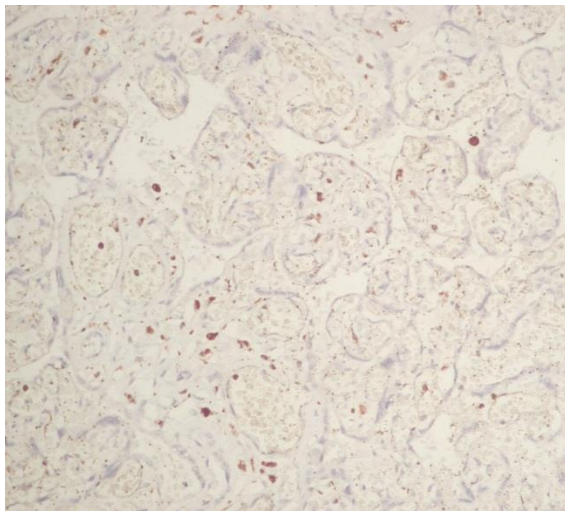


а)

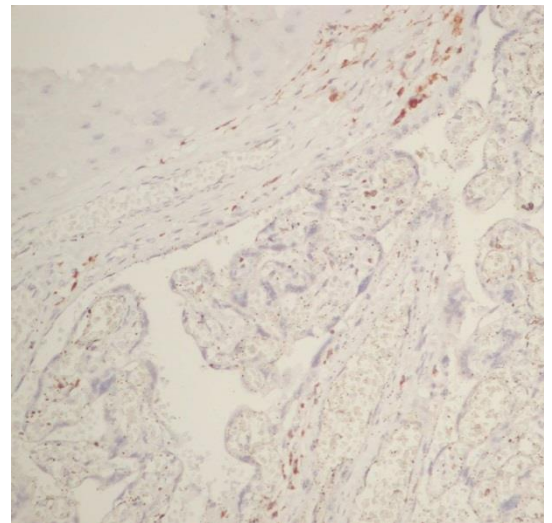


б)

Рисунок 4.5 Імуногістохімічне дослідження плаценти жінок групи КГ з моноклональним антитілом до CD68, збільшення x 200. а) тканина плаценти, в частині ворсин, в стромальному компоненті, позитивні різного розміру макрофаги, б) позитивні CD68⁺-клітини в хоріальному дереві плаценти.



а)



б)

Рисунок 4.6 Імуногістохімічне дослідження плаценти жінок, які при вагітності перенесли COVID-19 з моноклональним антитілом до CD68, збільшення x 200. а) група ОГ2. Позитивні CD68⁺-клітини в хоріальному дереві, міжворсинчастому просторі та зонах фібриноїдного некрозу. б) група ГП2. Виражена інфільтрація позитивними клітинами макрофагального ряду децидуальної оболонки та помірно виражена в хоріальній пластинці.

Проведено підрахунок абсолютної кількості позитивних CD68+макрофагів в плацентах за групами пацієнток (табл. 4.3). При COVID-19 виявлено достовірне збільшення абсолютної кількості CD68+-клітин, особливо виражене при дистресі плода ($106,3 \pm 5,1$ у групі ОГ2 проти $79,5 \pm 3,6$ та $29,8 \pm 1,9$ у групах ГП2 та КГ відповідно, $p < 0,05$). Таке збільшення абсолютної кількості CD68+-клітин може вказувати на вищу активність запальних процесів у плаценті жінок з дистресом плода, що переохворіли на COVID-19. CD68 прозапальний макрофаг профілю M1. Підтип M1 є продуктом індукції синтази оксиду азоту (iNOS), що регулює перетворення аргініна в цитрулін та оксид азоту. Порушення поляризації макрофагів (M1/M2) пов'язують з плацентарною недостатністю, порушенням стану плода [45, 71, 199].

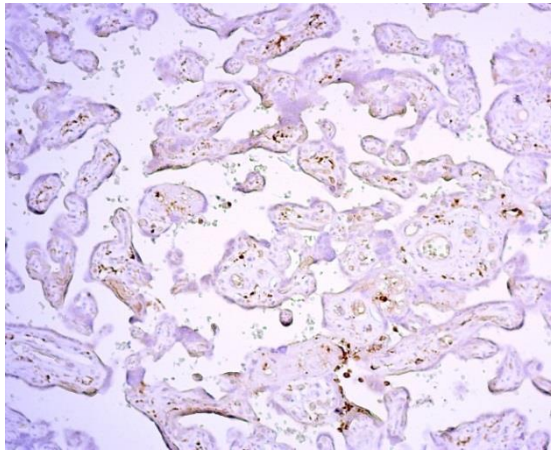
Таблиця 4.3 – Абсолютна кількість CD68⁺-клітин та CD3⁺-клітин при ІХД плацент пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, залежно від наявності дистресу плода, у полі зору мікроскопа $\times 200$

Показник	ОГ2, n = 20	ГП2, n = 20	КГ, n = 20
CD68 ⁺	$106,3 \pm 5,1^{1,2}$	$79,5 \pm 3,6^1$	$29,8 \pm 1,9$
CD3 ⁺	$82,6 \pm 3,4^{1,2}$	$56,1 \pm 3,2^1$	$27,3 \pm 2,1$

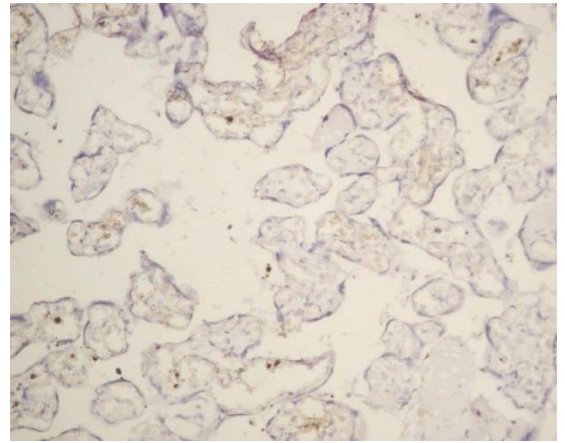
Примітки: 1 – достовірна різниця показника відносно групи ГП2 ($p < 0,05$);

2 достовірна різниця показника відносно групи КГ ($p < 0,05$).

При дослідженні фенотипу лімфоцитів в різних структурах плаценти жінок групи КГ виявлені в невеликій кількості позитивно експресуючі Т-лімфоцити (рис.4.7).



а)

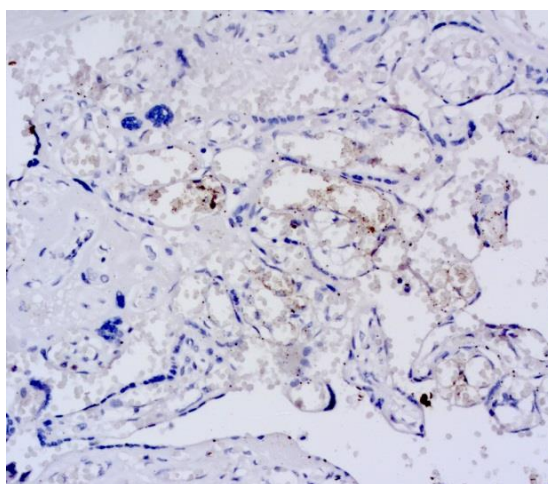


б)

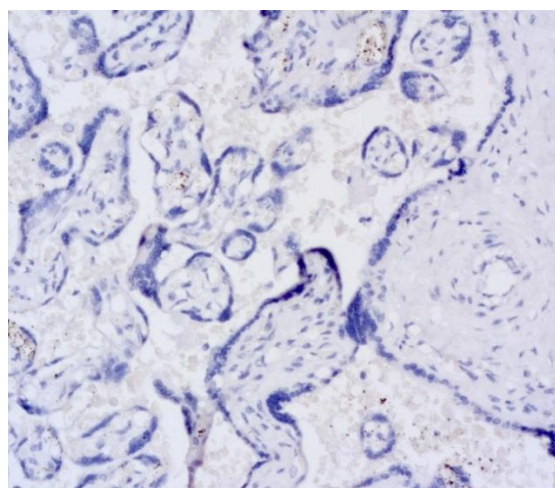
Рисунок 4.7 Імуногістохімічне дослідження плаценти жінок групи КГ з моноклональним антитілом до CD3. а) тканина плаценти, в частині ворсин, в стромальному компоненті, в стінках окремих судин позитивні Т-лімфоцити, збільшення $\times 100$, б) позитивна експресія CD3⁺-клітини у ворсинках хоріону та міжворсинчастому просторі. Збільшення $\times 200$.

У плацентах жінок групи ОГ2 спостерігалась експресія позитивних Т-лімфоцитів в різних ділянках плаценти – позитивні клітини в товщі ворсин та міжворсинчастому просторі (рис. 4.8а). В групі ГП2 відмічалась переважно незначна інфільтрація Т-лімфоцитами у плодовій та материнській частинах плаценти, поодинокі позитивні клітини у зоні хоріального дерева (рис. 4.8б).

Проведений порівняльний аналіз абсолютної кількості Т-лімфоцитів (CD3⁺-клітин) при ІГХД плацент різних груп (див. табл. 4.3) показав, що їх кількість при COVID-19 значимо вища відносно жінок, які не перенесли коронавірусну хворобу при вагітності, причому у групі ОГ2 цей показник суттєво перевищував значення у групі ГП2 ($82,6 \pm 3,4$ проти $56,1 \pm 3,2$ відповідно, $p < 0,05$).



а)



б)

Рисунок 4.8 Імуногістохімічне дослідження плаценти жінок, які при вагітності перенесли COVID-19, з моноклональним антитілом до CD3, збільшення $\times 200$. а) група ОГ2. Експресія позитивних Т-лімфоцитів в товщі ворсин та міжворсинчастому просторі. б) група ГП2. Інфільтрація позитивними Т-лімфоцитами у плодовій та материнській частинах плаценти, поодинокі позитивні клітини у зоні хоріального дерева.

Звертає на себе увагу, що при оглядовій мікроскопії плаценти жінок, які при вагітності перенесли COVID-19, виявилася більш виражена інфільтрація позитивними макрофагами ($CD68^+$ -клітини) та Т-лімфоцитами ($CD3^+$ -клітини) в материнській частині плаценти порівняно з плодовою частиною. У контрольній групі показники абсолютної кількості $CD68^+$ -клітин та $CD3^+$ -клітин не мали значимих відмінностей ($p > 0,05$), що збігається з даними проведеного раніше дослідження [141]. Однак у групах ОГ2 та ГП2 було виявлено значиме ($p < 0,05$) превалювання показника абсолютної кількості макрофагів ($CD68^+$ -клітин) над показником абсолютної кількості Т-лімфоцитів ($CD3^+$ -клітин). У проведеному раніше дослідженні жінок, що були інфіковані SARS-CoV-2, також було задокументовано значиме превалювання клітин макрофагального ряду над загальною популяцією Т-лімфоцитів [141].

Отже, у плацентах жінок, які перехворіли на COVID-19 при вагітності, визначається зміна місцевих імунних реакцій, які характеризуються збільшенням кількості Т-лімфоцитів та макрофагів, що може спричинити розвиток ускладнень вагітності.

Проведено дослідження з маркером до ACE2 в різних фрагментах плаценти пацієток контрольної групи КГ, результати якого наведено на рис.4.9. У плацентах жінок, які не мали коронавірусної хвороби при вагітності, спостерігалась негативна реакція з МКА до ACE2.

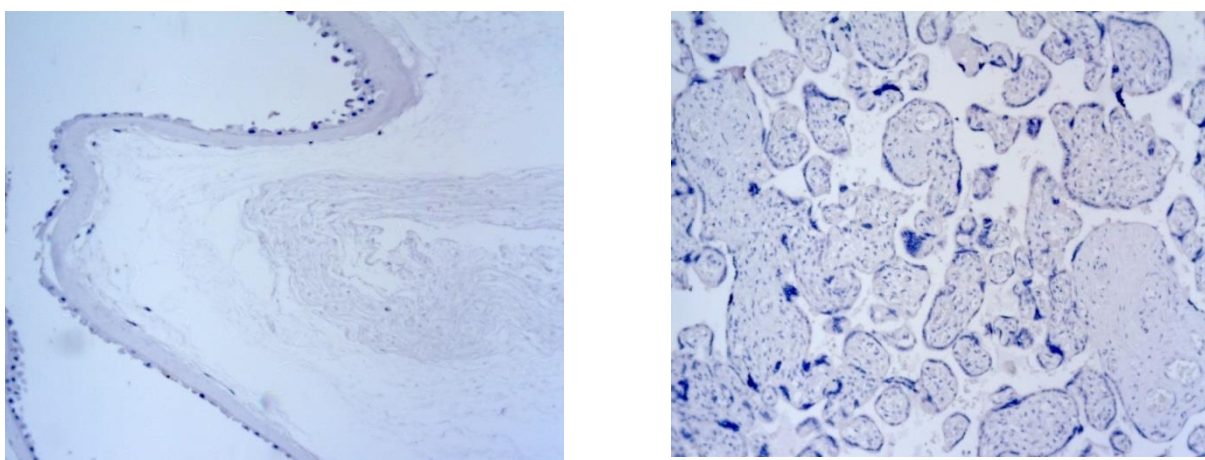


Рисунок 4.9 Імуногістохімічне дослідження плаценти жінок групи КГ з моноклональним антитілом до ACE2. Негативна реакція до ACE2 в амніотичній оболонці та хоріальному дереві. Збільшення $\times 100$.

В плацентах групи ГП2 встановлено нерівномірну переважно помірно виражену експресію епітеліальними клітинами амніотичної оболонки, імунними клітинами в товщі строми ворсин, в ділянках фібриноїдного некрозу, цитотрофобластом та симпластотрофобластом, а також децидуальними клітинами (рис.4.10).

В плацентах жінок групи ОГ2 встановлено вогнищеву виражену експресію ACE2 імунними клітинами та ендотеліоцитами судин у ворсинках хоріону, цитотрофобластом та симпластотрофобластом, децидуальними клітинами (рис.4.11а та б).

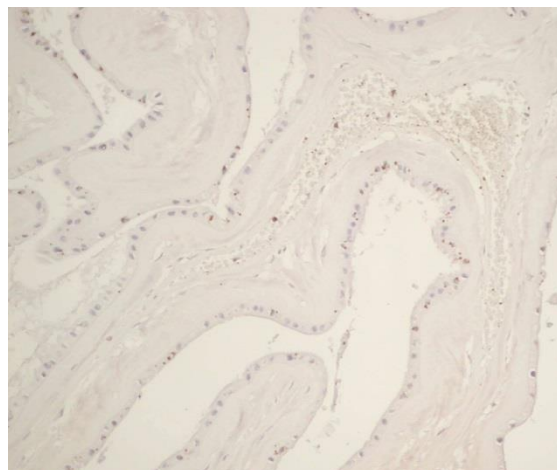
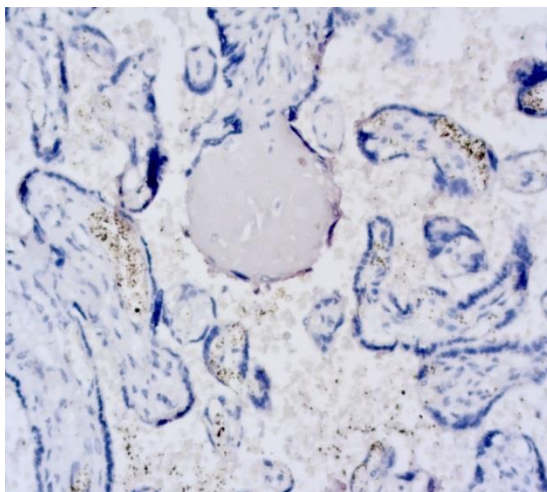
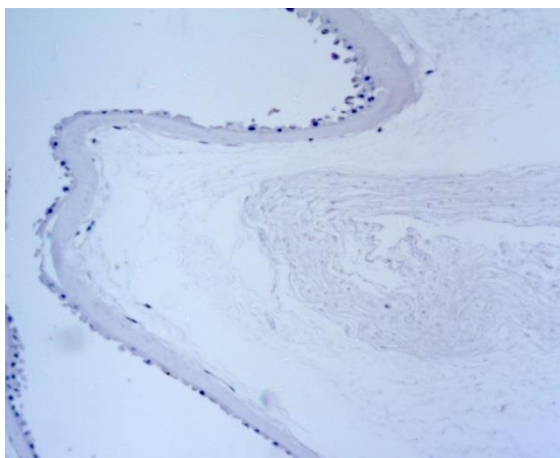
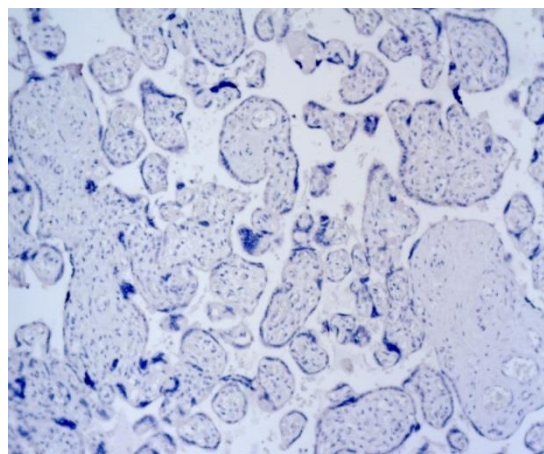


Рисунок 4.10 Імуногістохімічне дослідження плаценти жінок групи ГП2 з МКА до АСЕ2. Вогнищева помірно виражена експресія АСЕ2 епітелієм амніотичної оболонки, імунними клітинами в товщі стромі ворсин, локусах фібриноїдного некрозу, цитотрофобластом та симпластотрофобластом, децидуальними клітинами. Збільшення $\times 200$.



а)



б)

Рисунок 4.11 Імуногістохімічне дослідження плаценти жінок групи ОГ2 з МКА до АСЕ2. Вогнищева виражена експресія АСЕ2 імунними клітинами та ендотеліоцитами судин у ворсинках хоріону, цитотрофобластом та симпластотрофобластом, децидуальними клітинами. Збільшення а) $\times 100$, б) $\times 200$.

При аналізі ІГХД з МКА до ACE2 у плацентах пацієнток групи КГ відсутня експресія даного маркера (негативна реакція), в той час як у групах з COVID-19 реакція була позитивною. Одержаний коефіцієнт яскравості (КЯ) при ІГХД з МКА до ACE2 продемонстрував (табл. 4.4), що експресія даного маркера була більш вираженою у групі з дистресом плода (ОГ2) порівняно з групою без дистресу плода (ГП2), про що свідчить значимо менше значення КЯ у групі ОГ2 порівняно з групою ГП2 ($p < 0,05$), що можливо відображає більший вплив вірусу SARS-Cov-2 на плаценту у групі ОГ2. Деякі дослідники вважають, що менша експресія до ACE2 в плаценті може потенційно захищати плід від впливу коронавірусу [105].

Таблиця 4.4 – Значення КЯ при ІГХД з МКА до ACE2 та до фактору фон Віллебранда плацент пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, залежно від наявності дистресу плода

Показник	ОГ2, n = 20	ГП2, n = 20	КГ, n = 20
ACE2 ⁺	0,384±0,08 ²	0,648±0,013	Негативна реакція
до фактору фон Віллебранда в:			
судинах плаценти	0,468±0,010 ¹²	0,584±0,011 ¹	0,701±0,014
судинах пуповини	0,359±0,012 ¹²³	0,492±0,018 ¹³	0,614±0,021 ³

Примітки: 1 – достовірна різниця показника відносно групи ГП2 ($p < 0,05$);

² достовірна різниця показника відносно групи КГ ($p < 0,05$);

³ достовірна різниця відносно показника в судинах плаценти ($p < 0,05$).

Проведено аналіз експресії МКА до фактору фон Віллебранда (ФВ) ендотеліальними клітинами судин плаценти та пуповини.

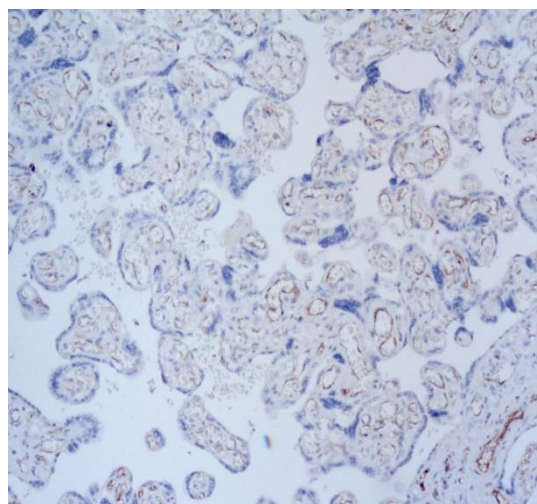
Встановлено, що в плацентах групи КГ переважно спостерігалась рівномірна помірно виражена вогнищового або дифузного характеру експресія

даного МКА ендотеліоцитами судин пуповини (рис.4.12 а) та хоріального дерева (рис.4.12 б).

У плацентах групи ГП2 МКА до фактору фон Віллебранду експресували ендотеліоцити судин пуповини та плаценти, про що свідчило коричневе забарвлення. Зазначена експресія була вираженою та набувала дифузного характеру розповсюдження, що наведено на рисунку 4.13.

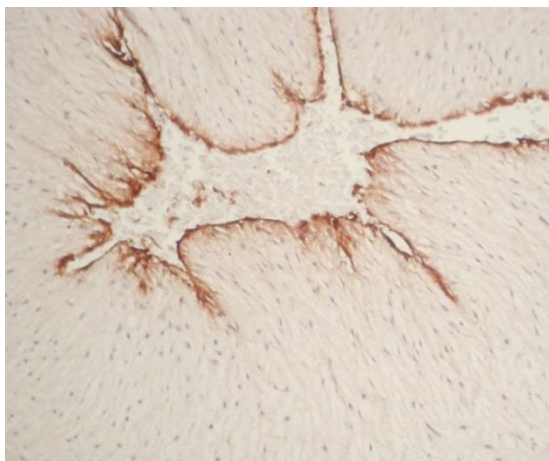


а)

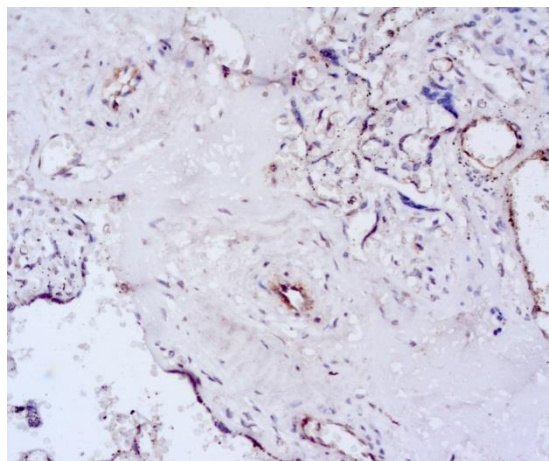


б)

Рисунок 4.12 Імуногістохімічне дослідження плаценти жінок групи КГ з моноклональним антитілом до ФВ. Рівномірна помірно виражена вогнищева або дифузна експресія МКА до ФВ ендотеліоцитами судин пуповини (а) та хоріального дерева (б). Збільшення а)×200, б)×100.



а)



б)

Рисунок 4.13 Імуногістохімічне дослідження плаценти жінок групи ГП2 з моноклональним антитілом до ФВ. Виражена дифузна експресія МКА до ФВ ендотеліоцитами судин пуповини (а) та хоріального дерева (б). Збільшення $\times 200$.

У групі ОГ2 (COVID-19 з дистресом плода) експресія МКА до ФВ ендотеліоцитами судин пуповини (рис. 4.14 а) та хоріального дерева (рис. 4.14 б) була максимально вираженою та набувала дифузного характеру.

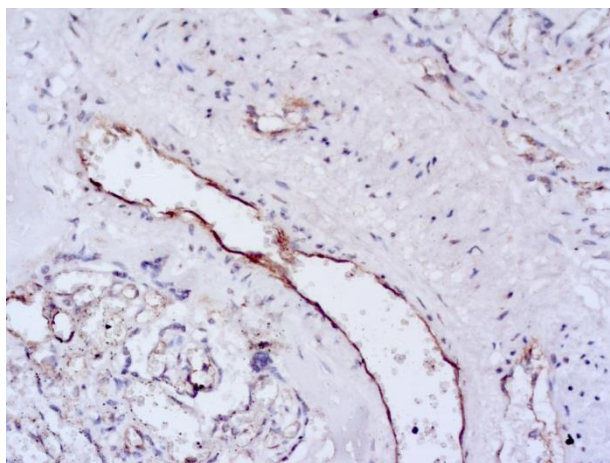


Рисунок 4.14 Імуногістохімічне дослідження плаценти жінок групи ОГ2 з моноклональним антитілом до ФВ. Максимально виражена дифузна експресія ендотеліоцитами судин хоріального дерева МКА до ФВ. ІГХД з МКА до фактору фон Віллебранда, Збільшення $\times 200$.

Визначення КЯ при ІГХД з МКА до фактору фон Віллебранда (див. табл. 4.4) відобразило більший вміст даного білка в судинах пуповини порівняно з судинами плаценти, про що свідчило значимо ($p < 0,05$) менше значення КЯ в судинах пуповини порівняно з КЯ у судинах плаценти у всіх групах ($p < 0,05$): на 12,4 % у КГ, на 15,8 % - у групі ГП2 і на 23,3 % - ОГ2 . КЯ значимо ($p < 0,05$) менший у групах COVID-19 порівняно з групою КГ, що свідчило про збільшення вмісту ФВ у судинах пуповини та плаценти. Найбільш вираженим це збільшення було у групі з дистресом плода, про що свідчило значимо ($p < 0,05$) менші значення КЯ як відносно групи ГП2, так і відносно КГ. Виявлені зміни вмісту ФВ при COVID-19 у вагітних, а особливо при дистресі плода, свідчать про порушення в системі гемостазу, пошкодження ендотелію та можуть стати причиною тромботичних ускладнень, адже ФВ, як відомо, стимулює адгезію тромбоцитів.

Отже, дистрес плода при COVID-19, перенесений протягом вагітності, асоціюється з напруженням гормональної функції плаценти, що проявляється зниженою концентрацією у сироватці крові жінки прогестерону (П) та естрадіолу (Е). Зниження співвідношення П/Е вказує на відносне превалювання естрогенів над основним захисним гормоном вагітності – прогестероном, який володіє певними захисними функціями щодо COVID-19.

Про незадовільний стан плода свідчать суттєві порушення материнсько-плацентарно-плодового кровотоку: достовірне підвищення судинної резистентності в маткових артеріях та в артеріях пуповини, нульовий або реверсний кровотік в артеріях пуповини у 26,0 % пацієнток. Достовірне зниження пульсаційного індексу (PI) в середній мозковій артерії плода вказує на внутрішньоутробну гіпоксію, яка запускає компенсаторний механізм захисту мозку плода – централізацію кровообігу, на що вказує зниження церебро-плацентарного відношення (CPR) до небезпечного рівня нижче 5-го центиля у 76,0 % пацієнток. На дистрес плода вказують і зміни КТГ (зниження БЧСС,

збільшення тривалості ділянок монотонного ритму, амплітуди миттєвих осциляцій, у деяких випадках «термінальні» типи кривих) та зниження бальної оцінки БПП. За показником короткої варіабельності (STV) відповідно до критеріїв Dawes/Redman у більшості (62,5 %) жінок спостерігались виражені ознаки гіпоксії, у 22,5 % - тяжкої гіпоксії, а 4,0 % - критичний стан, що призвів до загибелі плода.

Патоморфологічні, гістологічні та імуногістохімічні дослідження структур плаценти показали, що порушення стану плода при COVID-19 формується в результаті плацентарної недостатності різного ступеня вираженості і розповсюдженості. В пуповині та оболонках – виражений набряк, дисмукоїдоз, крововиливи, в окремих випадках ознаки тромбоутворення, подекуди – ознаки амніоніту в оболонках. В тканині самої плаценти спостерігався набряк, ущільнення паренхіми, виражені та розповсюджені дисциркуляторні розлади у вигляді зон ішемії та інфарктів, в наслідок тромбоутворення в судинах середнього та дрібного калібру. Відмічались великі ділянки з відкладанням фібрину у міжворсинчастих просторах, збільшення міжворсинчастого фібрину, міжворсинчастий тромбоз, дисоційоване дозрівання ворсин, наявність недозрілих ворсин, синцитіальні бруньки, проліферація синцитотрофобласту, сегментарний ангіоматоз ворсин. В більшості випадків хронічна лімфо-гістіоцитарна клітинна інфільтрація ворсин та інтервіллозит та ознаки васкуліту.

Позитивна експресія макрофагів в ділянках хоріального дерева, міжворсинчастому просторі та зонах фібриноїдних змін зі збільшенням абсолютної кількості CD68⁺-клітин може вказувати на виражену запальну реакцію у відповідь на вірус. Спостерігалась більш виражена експресія позитивних Т-лімфоцитів (ІГХД з МКА до CD3) в різних ділянках плаценти (в товщі ворсин та міжворсинчастому просторі) при збільшенні абсолютної кількості CD3⁺-клітин. При цьому спостерігалось значиме превалювання клітин макрофагального ряду над загальною популяцією Т-лімфоцитів.

Виявлені зміни місцевих імунних реакцій в плаценті можуть обумовлювати неадекватну відповідь на вірус з надмірною запальною реакцією і призводити до ускладнень вагітності.

Встановлено вогнищеву виражену експресію ACE2 імунними клітинами та ендотеліоцитами судин у ворсинках хоріону, цитотрофобластом та симпластотрофобластом, децидуальними клітинами, про що свідчить також знижений коефіцієнт яскравості (КЯ), що вказує на можливий вплив вірусу SARS-CoV-2 на плаценту, а отже і на стан плода.

При дистресі плода відмічається максимально виражена експресія МКА до фактору фон Віллебранда (ФВ) ендотеліоцитами судин пуповини та хоріального дерева, яка набуває дифузного характеру, відображає пошкодження ендотелію та схильність до тромботичних ускладнень.

Розділ 5

ГЕНЕТИКО-ЕПІГЕНЕТИЧНІ ПЕРЕДУМОВИ ДИСТРЕСУ ПЛОДА ПРИ COVID-19 У МАТЕРІ

Проведено генетико-епігенетичні дослідження для з'ясування потенційних можливостей використання поліморфізмів генів та показників метилювання генів у прогнозуванні погіршення стану плода у вагітних після перенесеної коронавірусної хвороби, а саме його дистресу.

Для дослідження обрано поліморфізми генів, які кодують показники, що відіграють певну роль, як у схильності до захворювання та тяжкого перебігу COVID-19, так і у виникненні ускладнень вагітності, зокрема плацентарної недостатності та її клінічного прояву – дистресу плода: поліморфізм гену ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE) *ACE* I/D rs4340, інсерція гену рецептору прогестерону в інтроні G *PROGINS PGR* rs1042838 (Alu-інсерція), рецептора естрогену α (*ESR1*) *ESR1* A351G rs9340799, параоксонази-1 (*PON-1*) *PON1* C108T rs705379, поліморфізм ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) *eNOS* 4b/4a.

Аналіз отриманих результатів генетичних досліджень у вагітних, хворих на COVID-19 (табл. 5.1) виявив деякі відмінності профілів носійства окремих з досліджуваних поліморфізмів генів жінок групи дослідження щодо контрольної групи.

Ренін-ангіотензинова система відіграє важливу роль у патогенезі COVID-19, оскільки основним механізмом зараження SARS-CoV-2 вважають зв'язування вірусу з ангіотензинперетворюючим ферментом 2 (ACE2). У носіїв гомозиготного варіанту DD поліморфізму *ACE* I/D rs4340 встановлено вищий ризик тяжкого перебігу, гострого респіраторного дистрес-синдрому та летальності при COVID-19 [152, 202]. У нашому дослідженні частота носійства DD поліморфізму *ACE* I/D у жінок з COVID-19 вища у 1,5 разу, проте ця різниця не досягає статистичної значущості.

Таблиця 5.1 Результати генетичних досліджень у вагітних, хворих на COVID-19

Поліморфізм [посилання на джерело контролю]	Варіант	Група дослідження		Група контролю	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%
<i>ACE I/D</i> rs4340 [80]	II	7	17,5	31	30,4
	ID	21	52,5	50	49,0
	DD	12	30,0	21	20,6
<i>PON1 C108T</i> rs705379 [79]	CC	9	22,5	34	33,3
	CT	21	52,5	48	47,1
	TT	10	25,0	20	19,6
<i>PGR</i> (Alu-інсерція) [13]	T1/T1	23	57,5	24	58,5
	T1/T2	12	30,0	16	39,0
	T2/T2	5	12,5*	1	2,4
<i>ESR1 A351G</i> rs9340799 [149]	AA	19	47,5*	37	67,3
	AG	14	35,0	18	32,7
	GG	7	17,5	0	0,0
eNOS 4b/4a VNTR-rs61722009 [24]	4b/4b	20	50,0	66	64,7
	4b/4a	19	47,5*	31	30,4
	4a/4a	1	2,5	5	4,9

Примітка. * - різниця достовірна щодо показника групи контролю ($p < 0,05$).

Параоксоназа-1 (PON1) – багатофункціональний фермент, що синтезується в печінці, у плазмі зв'язується з ліпопротеїнами високої щільності (ЛПВЩ), володіє антиоксидантними та протизапальними властивостями за рахунок детоксикації ЛПВЩ. Ожиріння, яке визнано фактором ризику COVID-19, корелює з поліморфними варіантами гену *PON1* [68]. Нами встановлена дещо вища частота мутантного алелю (Т) поліморфізму гену *PON1 C108T*, яка

не значима статистично (див. табл. 5.1).

У низці досліджень припускається можливість протівірусній дії прогестерону, зокрема проти SARS-CoV-2, шляхом його імуномодуючого впливу [172]. Фізіологічні ефекти прогестерону опосередковуються його рецептором (PGR). Інсерція (вставка мобільного елемента Alu в інтрон 7) названа PROGINS – одна з основних мутацій гена PGR. Alu-інсерцію пов'язують з імунною відповіддю при COVID-19 [132]. Нами також встановлена (див. табл. 5.1) достовірно вища частота гомозиготного за інсерцією (T2/T2) варіанту поліморфізму у групі дослідження (12,5 % проти 2,4 % в контрольній групі, $p < 0,05$).

NO є інгібітором реплікації ДНК- та РНК-вірусів, отже належить до факторів вірусного захисту від широкого спектру вірусів, включаючи SARS-CoV-2 [99]. Крім того, підвищений ризик смерті від захворювань, що мають в основі ендотеліальну дисфункцію, свідчить про те, що ендотеліальний оксид азоту, що походить від ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS), може бути важливим захисним механізмом при COVID-19. Нами встановлено достовірно частіше носійство вагітними з COVID-19 гетерозиготного генотипу (4b/4a) мікросателітного VNTR-поліморфізму гену eNOS (NOS3): 47,5 % проти 30,4 % в контролі ($p < 0,05$), що вказує на схильність до ендотеліальної дисфункції (див. табл. 5.1).

Поліморфізм гену рецептора естрогену α ESR1 A351G може впливати на чутливість до естрогенів і має клінічне значення в онкології, акушерстві та гінекології, кардіології. Встановлено достовірно вищу частоту мутантного алелю G у вагітних з COVID-19 (47,5 % проти 32,7 % в контролі, $p < 0,05$), причому гетерозиготний варіант GG в контролі взагалі не зустрічався (див. табл. 5.1).

Отже, генетичними детермінантами захворюваності на COVID-19 у вагітних можуть бути носійство гомозиготної інсерції T2/T2 PROGINS, генотипу GG ESR1 A351G rs9340799 та гетерозиготного 4b/4a поліморфізму

eNOS 4b/4a VNTR- rs61722009.

Для оцінки генетичного ризику дистресу плода пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, використовували 4 можливі моделі розрахунку (кодомінантна, домінантна, рецесивна та мультиплікативна модель аналізу) носійства генетичних варіантів кожного з досліджуваних поліморфізмів з оцінкою відношення шансів (ВШ).

Вважається, що порушення регуляції ренін-ангіотензинової системи (РАС) є фактором ризику гіпертензії під час вагітності, опосередковані генотипом DD поліморфізму гену ангіотензинперетворюючого ферменту (АСЕ) АСЕ I/D [181]. Нами встановлена достовірно вища частота мутантного алелю D поліморфізму гену *ACE* I/D (табл. 5.2) у пацієнток з дистресом плода, які хворіли на COVID-19 при вагітності (95,0 % проти 70,0 % у групах ОГ2 та ГП2, $p < 0,05$) з високим, проте статистично не значимим ВШ (8,14; ДІ 0,88-75,48).

Хоча ми і спостерігали деяке підвищення частоти мутантного алелю T поліморфізму *PON1* C108T у пацієнток групи ОГ2, достовірної різниці у розподілах за носійством генотипів гену *PON1* не виявлено, що потребує подальших досліджень (табл. 5.3).

Зниження рівня прогестерону, який є основним гормоном збереження вагітності, обумовлює плацентарну дисфункцію, а отже і порушення стану плода, його дистрес. У пацієнток з дистресом плода при COVID-19 встановлена у 4 рази вища частота гомозиготного носійства Alu-інсерції поліморфізму гену *PGR* T2/T2: 20,0 % проти 5,0 % ($p > 0,05$) але ця різниця не є статистично значимою (табл. 5.4).

NO регулює ендотеліальну функцію та є важливим фактором у підтримці гомеостазу судин при вагітності. Наявність варіантів eNOS послаблює продукцію NO та може сприяти ендотеліальній дисфункції. Повідомлялося про асоціацію поліморфізму eNOS 4a/b з різноманітними патологічними станами: серцево-судинними хворобами [133], гіпертензією [77], преєклампсією [119], втратами вагітності [94].

Таблиця 5.2 – Аналіз асоціації поліморфізму гену ангіотензинперетворюючого ферменту (ACE) *ACE* I/D rs4340 з дистресом плода пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності

Показник	ОГ2, n = 20		ГП2, n= 20		ВШ	ДІ	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		ЛМ	ПМ
Кодомінантна модель аналізу							
II	1	5,0 ¹	6	30,0	0,12	0,01	1,14
ID	11	55,0	10	50,0	1,22	0,35	4,24
DD	8	40,0	4	20,0	2,67	0,65	10,97
Домінантна модель аналізу							
II	1	5,01 ¹	6	30,0	0,12	0,01	1,14
ID+ DD	19	95,01 ¹	14	70,0	8,14	0,88	75,48
Рецесивна модель аналізу							
DD	8	40,0	4	20,0	2,67	0,65	10,97
II + ID	12	65,0	16	80,0	0,38	0,09	1,54
Мультиплікативна модель аналізу							
I	12	60,0	16	80,0	0,38	0,09	1,54
D	19	95,01 ¹	14	70,0	8,14	0,88	75,48

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ЛМ – ліва межа ДІ, ПМ – права межа ДІ;

1 – достовірна різниця показника відносно групи ГП2 ($p < 0,05$)

Таблиця 5.3 – Аналіз асоціації поліморфізму гену PON1 з дистресом плода пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності

Показник	ОГ2, n = 20		ГП2, n= 20		ВШ	ДІ	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		ЛМ	ПМ
Кодомінантна модель аналізу							
СС	3	15,0	6	30,0	0,41	0,09	1,95
СТ	11	55,0	10	50,0	1,22	0,35	4,24
ТТ	6	30,0	4	20,0	1,71	0,40	7,34
Домінантна модель аналізу							
СС	3	15,0	6	30,0	0,41	0,09	1,95
СТ + ТТ	17	85,0	14	70,0	2,43	0,51	11,51
Рецесивна модель аналізу							
ТТ	6	30,0	4	20,0	1,71	0,40	7,34
СС + СТ	14	70,0	16	80,0	0,58	0,14	2,50
Мультиплікативна модель аналізу							
С	14	70,0	16	80,0	0,58	0,14	2,50
Т	17	85,0	14	70,0	2,43	0,51	11,51

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ЛМ – ліва межа ДІ, ПМ – права межа ДІ

Таблиця 5.4 – Аналіз асоціації поліморфізму гену *PGR* (Alu-інсерція) з дистресом плода пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності

Показник	ОГ2, n = 20		ГП2, n= 20		ВШ	ДІ	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		ЛМ	ПМ
Кодомінантна модель аналізу							
T1/T1	11	55,0	12	60,0	0,81	0,23	2,86
T1/T2	5	25,0	7	35,0	0,62	0,16	2,43
T2/T2	4	20,0	1	5,0	4,75	0,48	46,91
Домінантна модель аналізу							
T1/T1	11	55,0	12	60,0	0,81	0,23	2,86
T1/T2+ T2/T2	9	45,0	8	40,0	1,23	0,35	4,31
Рецесивна модель аналізу							
T2/T2	4	20,0	1	5,0	4,75	0,48	46,91
T1/T1+ T1/T2	16	80,0	19	95,0	0,21	0,02	2,08
Мультиплікативна модель аналізу							
T1	16	80,0	19	95,0	0,21	0,02	2,08
T2	9	45,0	8	40,0	1,23	0,35	4,31

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ЛМ – ліва межа ДІ, ПМ – права межа ДІ

У пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, нами виявлено достовірну відмінність профілю носійства за поліморфізмом 4b/4a VNTR гена eNOS (табл. 5.5), залежно від наявності дистресу плода. Частота носійства «короткого» варіанту (чотири замість 5 повторів) 4a у пацієнток групи ОГ2 статистично вища при достовірному ВШ (70,0 % проти 30,0 % у групі ГП2, $p < 0,05$, ВШ = 5,44; ДІ 1,41-21,05).

Таблиця 5.5 – Аналіз асоціації поліморфізму 4b/4a VNTR гена eNOS з дистресом плода пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності

Показник	ОГ2, n = 20		ГП2, n= 20		ВШ	ДІ	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		ЛМ	ПМ
Кодомінантна модель аналізу							
4b/4b	6	30,0 ¹	14	70,0	0,18	0,05	0,71
4b/4a	13	65,0 ¹	6	30,0	4,33 ²	1,15	16,32
4a/4a	1	5,0	-	-	-	-	-
Домінантна модель аналізу							
4b/4b	6	30,0 ¹	14	70,0	0,18	0,05	0,71
4b/4a + 4a/4a	14	70,0 ¹	6	30,0	5,44 ²	1,41	21,05
Рецесивна модель аналізу							
4a/4a	1	5,0	0	0,0	-	--	-
4b/4b + 4b/4a	19	95,0	20	100,0	-	-	-
Мультиплікативна модель аналізу							
4b	19	95,0	20	100,0	-	-	-
4a	14	70,0 ¹	6	30,0	5,44 ²	1,41	21,05

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ЛМ – ліва межа ДІ, ПМ – права межа ДІ;

1 – достовірна різниця показника відносно групи ГП2 ($p < 0,05$);

2 – ВШ статистично значиме.

Численні дослідження накопичили докази того, що індуковане естрогеном підвищення кровотоку в матці пов'язане зі збільшенням місцевої ендотеліальної продукції вазодилататорів, таких як простаглілін, оксид азоту (NO) та інші [37]. Біологічні функції естрогенів опосередковуються через

класичні ендоплазматичні рецептори (ER), тобто ER α та ER β . ER-опосередкована естрогенна сигналізація сприяє вазодилатації матки. У мишей з дефіцитом ER α швидко естроген-стимульована ендотеліальна NO-залежна вазодилатація значно знижена [136]. Поліморфізм гена рецептора естрогену α (ESR1) 351A/G rs9340799 пов'язують з ризиком прееклампсії [201].

За отриманими даними (табл. 5.6) у 30,0 % жінок з дистресом плода, які хворіли на COVID-19 при вагітності, виявлено носійство несприятливого генотипу GG поліморфізму гену рецептора естрогену α ESR1 A351G, частота зустрічання якого у групі ГП2 менша у 6 разів (5,0 %, $p < 0,05$) при високому але статистично не значимому ВШ.

Аналіз за мультиплікативною моделлю встановив достовірну різницю при значимому ВШ носійства мутантного алелю G поліморфізму гену ESR1 A351G (70,0 % у групі ОГ2 проти 35,0 % у групі ГП2, $p < 0,05$, ВШ = 4,33; ДІ 1,15-16,32).

Серед усіх розглянутих поліморфізмів найбільший статистично значимий вплив на виникнення дистресу плода мають носійство зміненого повтору 4a (4b/4a VNTR eNOS) та мутантного алелю G (ESR1 A351G). Ці обидва поліморфізма пов'язують з ендотеліальною дисфункцією, отже ми розглянули комбінований їх вплив на виникнення дистресу плода (табл. 5.7 та 5.8). Аналіз міжгенної взаємодії за генотипами поліморфізмів (див. табл. 5.7) виявив достовірну різницю за комбінацією GG+4b/4a (25,0 % проти 5,0 % у групах ОГ2 та ГП2, $p < 0,05$), проте ВШ виявилось не значимим.

Серед варіантів комбінацій за алелями поліморфізмів (див. табл. 5.8) встановлено достовірну різницю для комбінації G+4a при значимому ВШ (65,0 % у групі ОГ2 проти 20,0 % у групі ГП2, $p < 0,05$, ВШ = 7,43; ДІ 1,78-31,04).

Таблиця 5.6 – Аналіз асоціації поліморфізму гену рецептора естрогену α *ESR1* A351G з дистресом плода пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності

Показник	ОГ2, n = 20		ГП2, n= 20		ВШ	ДІ	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		ЛМ	ПМ
Кодомінантна модель аналізу							
AA	6	30,0 ¹	13	65,0	0,23	0,06	0,87
AG	8	40,0	6	30,0	1,56	0,42	5,76
GG	6	30,0 ¹	1	5,0	8,14	0,88	75,48
Домінантна модель аналізу							
AA	6	30,0 ¹	13	65,0	0,23	0,06	0,87
AG + GG	14	70,0 ¹	7	35,0	4,33 ²	1,15	16,32
Рецесивна модель аналізу							
GG	6	30,0 ¹	1	5,0	8,14	0,88	75,48
AA + AG	14	70,0 ¹	19	95,0	0,12	0,01	1,14
Мультиплікативна модель аналізу							
A	14	70,0 ¹	19	95,0	0,12	0,01	1,14
G	14	70,0 ¹	7	35,0	4,33 ²	1,15	16,32

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ЛМ – ліва межа ДІ, ПМ – права межа ДІ;

1 – достовірна різниця показника відносно групи ГП2 ($p < 0,05$);

2 – ВШ статистично значиме.

Згідно сучасних уявлень схильність організму людини до патологічних станів обумовлюється не лише генетично, а й епігенетично – зміною експресії генів під впливом зовнішніх та внутрішніх факторів, тому нами було досліджено гіперметилування промоторної ділянки гена рецептора естрогена α (*ESR1*), яке серед іншого має вплив на репродуктивну систему жінки [55].

Таблиця 5.7 Міжгенна взаємодія за генотипами поліморфізмів генів рецептора естрогену α *ESR1* A351G та 4b/4a eNOS у пацієнток з дистресом плода, які хворіли на COVID-19 при вагітності

Генотип <i>ESR1</i> A351G	Генотип 4b/4a eNOS	ОГ2, n = 20		ГП2, n= 20		ВШ	ДІ	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%		ЛМ	ПМ
AA	4b/4b	5	25,0 ¹	11	55,0	0,27	0,07	1,04
AA	4b/4a	1	5,0	2	10,0	0,47	0,04	5,69
AA	4a/4a	0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0
AG	4b/4b	1	5,0	3	15,0	0,30	0,03	3,15
AG	4b/4a	7	35,0	3	15,0	3,05	0,66	14,14
AG	4a/4a	0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0
GG	4b/4b	0	0,0	0	0,0	0,0	0	0,0
GG	4b/4a	5	25,0 ¹	1	5,0	6,33	0,67	60,17
GG	4a/4a	1	5,0	0	0,0	0,0	0	0,0

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ЛМ – ліва межа ДІ, ПМ – права межа ДІ;

1 – достовірна різниця показника відносно групи ГП2 ($p < 0,05$)

Згідно наших даних (рис. 5.1) серед 40 жінок, що перенесли COVID-19 при вагітності, у 18 (45,0 %) пацієнток відмічено гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1*, серед них переважну більшість (72,2 %) склали вагітні з дистресом плода, тобто частота зустрічання показника за групами достовірно відрізнялась при значимому ВШ (65,0 % у групі ОГ2 проти 25,0 % у групі ГП2, $p < 0,05$, ВШ = 5,57; ДІ 1,42-21,86).

Таблиця 5.8 Міжгенна взаємодія за алелями поліморфізмів генів *ESR1* A351G та 4b/4a eNOS у пацієнток з дистресом плода, які хворіли на COVID-19 при вагітності

Алель <i>ESR1</i> A351G	Алель 4b/4a eNOS	ОГ2, n = 20		ГП2, n= 20		ВШ	ДІ	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%		ЛМ	ПМ
A	4b	14	70,0 ¹	19	95,0	0,12	0,01	1,14
A	4a	8	40,0	5	25,0	2,00	0,52	7,72
G	4b	8	40,0	5	25,0	2,00	0,52	7,72
G	4a	13	65,0 ¹	4	20,0	7,43 ²	1,78	31,04

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ЛМ – ліва межа ДІ, ПМ – права межа ДІ;

1 – достовірна різниця показника відносно групи ГП2 ($p < 0,05$);

2 – ВШ статистично значиме.

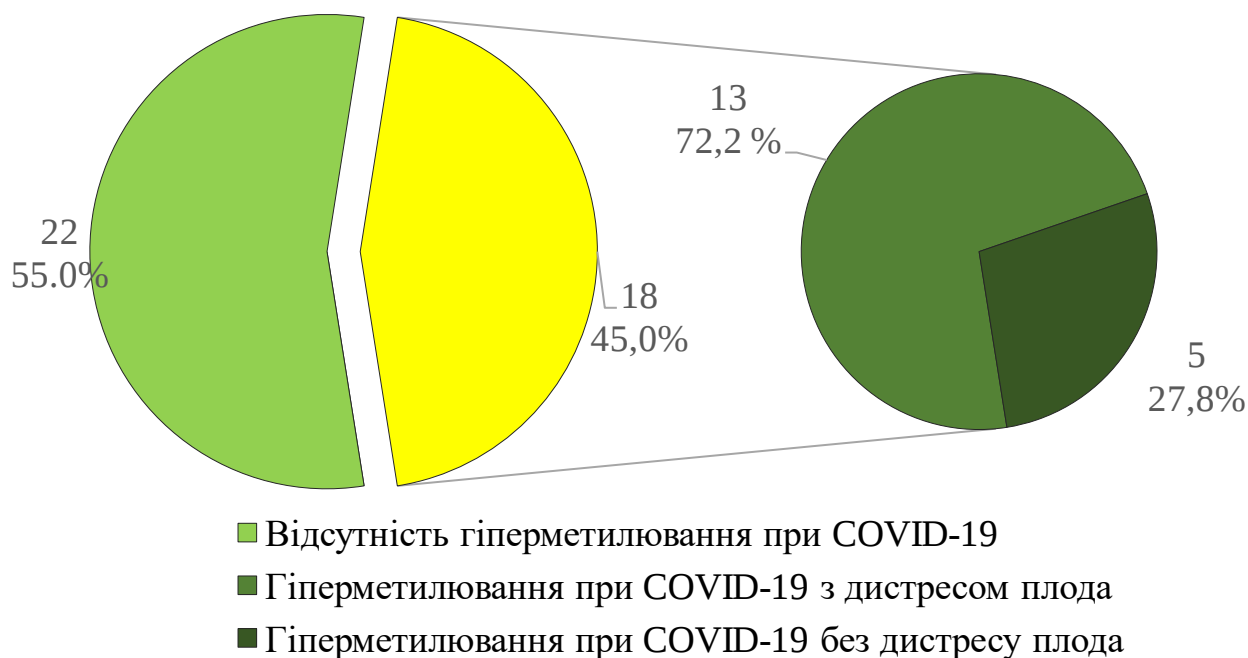


Рисунок 5.1 Частота гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* у пацієнток з дистресом плода, які хворіли на COVID-19 при вагітності.

Аналіз сполучення гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* з комбінаціями міжгенної взаємодії за алелями поліморфізмів генів рецептора естрогену α *ESR1* A351G та 4b/4a eNOS продемонстрував високу прогностичну значимість щодо прогнозування дистресу плода у пацієток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, комбінації гіперметилування гена *ESR1* + G+4a вказаних поліморфізмів при високому ВШ (35,0 % у групі ОГ2 проти 5,0 % у групі ГП2, $p < 0,05$, ВШ = 10,23; ДІ 1,12-93,25).

Таблиця 5.9 Сполучення гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* з комбінаціями міжгенної взаємодії за алелями поліморфізмів генів рецептора естрогену α *ESR1* A351G та 4b/4a eNOS у пацієток з дистресом плода, які хворіли на COVID-19 при вагітності

Алель <i>ESR1</i> A351G	Алель 4b/4a eNOS	ОГ2, n = 20		ГП2, n= 20		ВШ	ДІ	
		абс.ч.	%	абс.ч.	%		ЛМ	ПМ
A	4b	2	10,0	3	15,0	0,63	0,09	4,24
A	4a	1	5,0	1	5,0	1,00	0,06	17,18
G	4b	3	15,0	0	0,0	0	0	0
G	4a	7	35,0 ¹	1	5,0	10,23 ²	1,12	93,35

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ЛМ – ліва межа ДІ, ПМ – права межа ДІ;

1 – достовірна різниця показника відносно групи ГП2 ($p < 0,05$);

2 – ВШ статистично значиме.

Отже, дослідженнями у пацієток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, підтверджено певну генетико-епігенетичну обумовленість як самого COVID-19, так і дистресу плода.

Генетичними детермінантами захворюваності на COVID-19 у вагітних можуть бути носійство гомозиготної інсерції T2/T2 PROGINS, генотипу GG

ESR1 A351G rs9340799 та гетерозиготного 4b/4a поліморфізму *eNOS* 4b/4a VNTR- rs61722009, епігенетично - гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1*.

Серед досліджених поліморфізмів генів найвищий ризик дистресу плода у жінок з носійством «короткого» варіанту (чотири замість 5 повторів) 4a поліморфізму 4b/4a VNTR гена *eNOS* (ВІШ = 5,44; ДІ 1,41-21,05, $p < 0,05$) та мутантного алелю G поліморфізму гену *ESR1* A351G (ВІШ = 4,33; ДІ 1,15-16,32, $p < 0,05$).

Аналіз міжгенної взаємодії за алелями поліморфізмів генів *ESR1* A351G та 4b/4a *eNOS* у пацієток з дистресом плода, які хворіли на COVID-19 при вагітності показав високу прогностичну значимість комбінації G+4a (ВІШ = 7,43; ДІ 1,78-31,04, $p < 0,05$).

Гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* є фактором ризику як самого COVID-19, так і дистресу плода у вагітних з COVID-19 (ВІШ = 5,57; ДІ 1,42-21,86, $p < 0,05$).

Найвищу прогностичну значимість щодо прогнозування дистресу плода у пацієток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, продемонструвала комбінація гіперметилування *ESR1*+G+4a (ВІШ = 10,23; ДІ 1,12-93,25, $p < 0,05$).

Використання окремих клінічних, лабораторних, генетичних та епігенетичних показників вагітних з COVID-19 сприятиме виділенню групи ризику дистресу плода та визначенню мішеней терапевтичного впливу.

Розділ 6

**ПРОФІЛАКТИКА ДИСТРЕСУ ПЛОДА У ВАГІТНИХ З
КОРОНАВІРУСНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ (COVID-19)**

Дистрес плода, враховуючи його негативні короткострокові та віддалені наслідки, залишається актуальною проблемою акушерства, продовжується пошук ефективних методів його прогнозування і профілактики. До відомих факторів ризику порушень стану плода приєднуються нові, зокрема вплив нової коронавірусної інфекції. Не дивлячись на безпрецедентно велику кількість досліджень, сучасне розуміння вагітності в поєднанні з інфекцією SARS-CoV-2 залишається обмеженим. Дотепер невизначено, чи гіпоксичний стан плода є результатом прямого вірусного впливу чи пошкодження плаценти, викликаного імунною відповіддю матері. Тому актуальними є визначення механізмів виникнення та пошуку можливостей профілактики дистресу плода, асоційованого з SARS-CoV-2 у матері.

Отримані результати дослідження дають підстави стверджувати, що порушення стану плода при коронавірусній інфекції у матері є результатом не безпосередньої дії вірусу, але цілого комплексу порушень материнського організму та плаценти (імунні, запальні та судинні реакції). Цей висновок є патогенетичним обґрунтуванням розробки комплексу профілактики дистресу плода у цієї категорії вагітних, що включає стратифікацію ризику дистресу плода, оцінку стану жінки та моніторинг стану плода, диференційований за ступенем ризику комплекс терапевтичних втручань та обґрунтований вибір терміну і методу розродження.

В ході проведення I та II етапу дослідження шляхом розрахунку відношення шансів (ВШ) відібрано 29 показників зі статистично значимими ВШ, які потенційно можуть бути використані для додаткової стратифікації ризику дистресу плода при COVID-19 у вагітної (табл. 6.1).

За отриманими нами даними в основі патогенезу дистресу плода при COVID-19 у вагітної лежить генетико-епігенетична схильність, обтяжений соматичний та акушерсько-гінекологічний анамнез, клінічні прояви та перебіг хвороби, імунологічні, гематологічні, судинні порушення, ознаки цитолізу та запалення, що в комплексі обумовлює запальні та судинні зміни в плаценті, плацентарну дисфункцію, порушення материнсько-плацентарно-плодового кровообігу і, як результат, незадовільний стан плода.

Таблиця 6.1 Потенційні фактори ризику дистресу плода при COVID-19 у вагітної, розташовані за зниженням ВІШ

Показник	ВІШ	ЛМ	ПМ
1.Епігенетично-генетична комбінація: гіперметилування ESR1+алель G ESR1 A351G +4a 4b/4a eNOS	10,23	1,12	93,25
2.Ожиріння II-III ступеня	7,98	1,59	39,98
3.Комбінація G+4a за алелями поліморфізмів генів ESR1 A351G та 4b/4a eNOS	7,43	1,78	31,04
4.Гіперметилування промоторної ділянки гена ESR1	5,57	1,42	21,86
5.Алель 4a за поліморфізмом 4b/4a VNTR гена eNOS	5,44	1,41	21,05
6.Тривалість кисневої терапії більше 7 діб	5,23	2,4	11,42
7.Підвищення фактору Віллебранда	4,83	2,21	10,55
8.Серцево-судинна патологія	4,41	1,05	18,44
9.Алель G поліморфізму гену ESR1 A351G	4,33	1,15	16,32
10. Підвищення СРП вище 50 мг/л	4,13	1,79	9,51
11. Надлишкова маса тіла/ожиріння	4,1	1,87	9
12. Киснева терапія	4,02	1,93	8,4
13. Підвищення рівня прокальцитоніну	3,46	1,54	7,75
14. Підвищення АСТ	3,2	1,54	6,69
15. Підвищення Інтерлейкіну-6	3,15	1,31	7,58
16. Підвищення Д-димеру	3,04	1,43	6,49
17. Тромбоцитопенія	2,98	0,97	9,14

Показник		ВШ	ЛМ	ПМ
18.	Ускладнений акушерсько-гінекологічний анамнез	2,85	1,2	6,76
19.	Патологія сечо-видільної системи	2,85	1,09	7,43
20.	Лейкоцитоз	2,85	1,2	6,76
21.	Підвищення АЛТ	2,79	1,3	6
22.	Утруднення дихання/задишка	2,79	1,34	5,79
23.	Температура при поступленні більше 38 оС	2,57	1,27	5,22
24.	Супутня екстрагенітальна патологія	2,56	1,04	6,3
25.	Анемія	2,35	1,17	4,71
26.	Тривалість захворювання до госпіталізації більше 10 днів	2,31	1,09	4,87
27.	Страх, тривога	2,25	1,12	4,52
28.	Лімфопенія	2,09	1,05	4,16
29.	Підвищення паличкоядерних нейтрофілів	2,09	1,04	4,2

Примітки: ВШ – відношення шансів, ЛМ – ліва межа довірчого інтервалу (ДІ), ПМ – права межа ДІ;

Найвище ВШ отримано для епігенетично-генетичної комбінації: гіперметилування ESR1+алель G, епігенетично-генетична комбінація: гіперметилування ESR1+алель поліморфізму G ESR1 A351G +4a поліморфізму 4b/4a eNOS, причому 3-5, 9 місця у рейтингу за ВШ посіли генетична комбінація вказаних поліморфізмів, гіперметилування ESR1 та окремі несприятливі алелі поліморфізмів, тобто при неможливості проведення всього рекомендованого комплексу генетично-епігенетичних досліджень можна використовувати результат доступного дослідження. 2-ге місце у списку посів показник «Ожиріння II-III ступеня».

Для подальшого аналізу відібрані показники з ВШ 3 і більше (табл. 6.2), які згруповані у 4 блоки (генетико-епігенетичні дослідження, тяжкість захворювання, соматична патологія, лабораторні показники), кожному

показнику згідно його значимості поставлена у відповідність певна кількість балів.

Таблиця 6.2 Розрахункова таблиця для стратифікації ризику дистресу плода при COVID-19 у вагітної

Показник	ВШ	Бал
Генетико-епігенетичні дослідження (якщо доступно розглядається лише показник 1, якщо ні – 2, якщо 2 – недоступно – 3-5)		
1. Епігенетично-генетична комбінація: гіперметилування ESR1+алель G ESR1 A351G +4a 4b/4a eNOS	10,23	3
2. Комбінація G+4a за алелями поліморфізмів генів ESR1 A351G та 4b/4a eNOS	7,43	2
3. Гіперметилування промоторної ділянки гена ESR1	5,57	1
4. Алель 4a за поліморфізмом 4b/4a VNTR гена eNOS	5,44	1
5. Алель G поліморфізму гену ESR1 A351G	4,33	1
Тяжкість захворювання		
1. Киснева терапія до 7 діб	4,02	1
2. більше 7 діб	5,23	2
Соматична патологія		
1. Надлишкова маса тіла/ожиріння I ступеня	4,1	1
2. ожиріння II-III ступеня	7,98	3
3. Серцево-судинна патологія	4,41	1
Лабораторні показники		
1. Підвищення фактору фон Віллебранда	4,83	1
2. Підвищення СРП	4,13	1
3. Підвищення рівня прокальцитоніну	3,46	1
4. Підвищення АСТ	3,2	1
5. Підвищення Інтерлейкіну-6	3,15	1
6. Підвищення Д-димеру	3,04	1

Для оцінки ризиків послідовно підраховується загальна кількість балів. Будемо вважати: високий ризик дистресу плода при COVID-19 у вагітної – 7 і більше балів, помірний ризик 3-6 балів, низький – до 3 балів. Перевірка роботи алгоритму прогнозування на вибірці з 20 вагітних показала чутливість 80,0 %, специфічність 66,7 %, точність – 70,0 %.

Розроблена удосконалена двохетапна схема ведення вагітної з COVID-19 з метою профілактики дистресу, яка враховує вплив вірусу, системного запалення, гіпертермії, тромботичних ускладнень, ендотеліальної дисфункції та плацентарної недостатності (рис. 6.1). Схема базується на сучасних клінічних рекомендаціях та отриманих нами наукових результатах.

Першим етапом профілактики дистресу плода у вагітних з COVID-19 рекомендовано преконцепційну підготовку з оцінкою соматичного стану (виявлення факторів ризику: ожиріння, цукровий діабет, гіпертензія т. ін.) та наданням рекомендацій щодо корекції способу життя, харчової поведінки, зниження рівня стресу, відмови від шкідливих звичок. Роз'яснення жінці ризиків захворювання на COVID-19 при вагітності, ефективності та безпечності вакцинації, проведення вакцинації.

Другим (основним) етапом є профілактика дистресу плода у вагітних з COVID-19 в динаміці вагітності з 6 компонентів:

1. Діагностика і моніторинг стану вагітної та плода з обов'язковою стратифікацією ризику за запропонованою нами схемою (критерії табл. 6.3).
2. Лікувальні заходи за клінічної симптоматики COVID-19 (антипіретична, антикоагулянтна, протизапальна терапія, за потреби – глюкокортикоїди)
3. Профілактика плацентарної недостатності (ангіопротектори, вітамінно-мінеральних комплекси, антиоксиданти)
4. Раннє виявлення дистресу плода (госпіталізація в акушерський стаціонар з готовністю до дострокового розродження)

5. Розродження - при ознаках страждання плода перевага надається індукованим пологам або кесаревому розтину (КР)
6. Психоемоційна підтримка (родина, психотерапевт).

I. Прегравідарна підготовка (якщо можливо)	
Оцінка соматичного стану (виявлення факторів ризику: ожиріння, цукровий діабет, гіпертензія). Рекомендації по корекції	Вакцинація проти COVID-19 (за відсутності протипоказів)
II. Профілактика в динаміці вагітності	
1. Діагностика і моніторинг стану вагітної та плода: - Регулярний контроль сатурації ($SpO_2 \geq 95\%$) - КТГ або доплерометрія плода кожні 1–2 тижні (особливо у II–III триместрі) - УЗД з оцінкою плацентарного кровотоку та фетометрії кожні 2 тижні - Лабораторний моніторинг: D-димер, С-реактивний білок, феритин, ІЛ-6 (за наявності); Коагулограма (ризик тромбозів!); Біохімія крові - Стратифікація ризику за запропонованою нами схемою	2. Лікувальні заходи (за клінічної симптоматики COVID-19): - Антипіретична терапія (парацетамол при $T > 38^\circ C$) - Антикоагулянтна профілактика: Низькомолекулярні гепарини (еноксапарин), особливо при підвищеному D-димері чи обтяженому анамнезі - Протизапальна терапія: За потреби – глюкокортикоїди (дексаметазон у дозах, безпечних для вагітних) - Корекція гіпоксії матері: Оксигенотерапія ($SpO_2 < 94\%$) - Підтримка судинного тону, регідратація - Ліжковий режим при середньо- або тяжкому перебігу
3. Профілактика плацентарної недостатності - Вживання препаратів з ангіопротекторною дією (L-аргінін, есенціальні фосфоліпіди, аспірин у мікродозах з 16 тижн.) - Призначення вітамінно-мінеральних комплексів (фолієва кислота, омега-3, антиоксиданти)	4. Раннє виявлення дистресу плода - Ознаки: зниження рухової активності, патологічне КТГ, зменшення біофізичного профілю - Дистрес плода — госпіталізація в акушерський стаціонар з готовністю до дострокового розродження
5. Розродження При ознаках страждання плода перевага надається індукованим пологам або кесаревому розтину за акушерськими або інфекційними показаннями.	6. Психоемоційна підтримка - Мінімізація стресу за можливості - Психологічний супровід - Залучення сім'ї, за можливості

• Доцільно проводити пологи в умовах перинатального центру з можливістю інтенсивної неонатальної допомоги.	
--	--

Рисунок 6.1 Схема профілактики дистресу плода у вагітних з COVID-19

Таблиця 6.3 Критерії стратифікації ризику дистресу плода при COVID-19

Рівень ризику	Клінічні характеристики+бальна оцінка
Низький	Легка форма COVID-19 без гіпоксії, сатурація > 96%, відсутні коморбідні стани, нормальні показники КТГ та УЗД. Бальна оцінка ризику дистресу плода до 3 балів
Середній	Середньотяжкий перебіг, температура > 38 °С, підвищення запальних маркерів, плацентарні зміни на УЗД, легке порушення КТГ. Бальна оцінка ризику дистресу плода 3-6 балів
Високий	Тяжкий або критичний стан, сатурація < 94%, високий D-димер, коагулопатія, прееклампсія, гіпотрофія плода, знижена рухова активність, патологічне КТГ. Бальна оцінка ризику дистресу плода 7 і більше балів

З урахуванням стратифікованого ризику (низький, середній, високий) розроблена диференційована схема профілактики дистресу плода у вагітних з COVID-19 (табл. 6.4), що базується на клінічних параметрах перебігу COVID-19, супутніх станах та показниках стану плода й плаценти.

Для зручності практичного застосування представлено алгоритм ведення вагітної з COVID-19 з метою профілактики дистресу плода (рис. 6.2).

Таблиця 6.4 Диференційована схема профілактики дистресу плода при COVID-19

Компонент профілактики	Низький ризик	Середній ризик	Високий ризик
Моніторинг стану плода	УЗД і КТГ кожні 3–4 тижні	КТГ 1 раз/тиждень, доплерометрія кожні 2 тижні	КТГ щоденно або через день, доплер кожні 3–5 днів
Лабораторне обстеження	Загальний аналіз крові, СРБ 1 раз на 2 тижні	СРБ, D-димер, коагулограма, біохімія – щотижнево	Розширена лабораторна панель кожні 2–3 дні (D-димер, ІЛ-6, феритин, печінкові показники, коагулограма)

акінчення табл. 6.4

Компонент профілактики	Низький ризик	Середній ризик	Високий ризик
Протизапальна терапія	Не потребує	Парацетамол за потреби	Системні глюкокортикоїди за показаннями (дексаметазон/метилпреднізолон)
Профілактика тромбозів	Не потребує (або міні-دوزи при надмірній масі тіла)	Профілактична доза НМГ (еноксапарин 40 мг/день)	Терапевтична доза НМГ, іноді – антиагреганти (аспірин, якщо раніше почато)
Оксигенотерапія	Не потрібна	За потреби, якщо $SpO_2 < 95\%$	Постійно при $SpO_2 < 94\%$, реанімаційна підтримка
Препарати судинної підтримки	L-аргінін, вітаміни групи В, фолієва кислота	L-аргінін, антиоксиданти, есенціальні фосфоліпіди	Ангіопротектори, інфузійна терапія, препарати для покращення мікроциркуляції (якщо не протипоказані)
Умови спостереження	Амбулаторно	Амбулаторно або денний	Госпіталізація у стаціонар II–III рівня

		стаціонар	
Психоемоційна підтримка	Консультації за потреби	Рекомендоване регулярне спостереження психолога	Обов'язкова психологічна допомога, антистресова терапія
Планування розродження	У термін при фізіологічному у перебігу	Розгляд індукції пологів при ознаках плацентарної недостатності	Пологи при стабілізації матері або за життєвими показаннями (кесарів розтин), антенатальна профілактика РДС плода

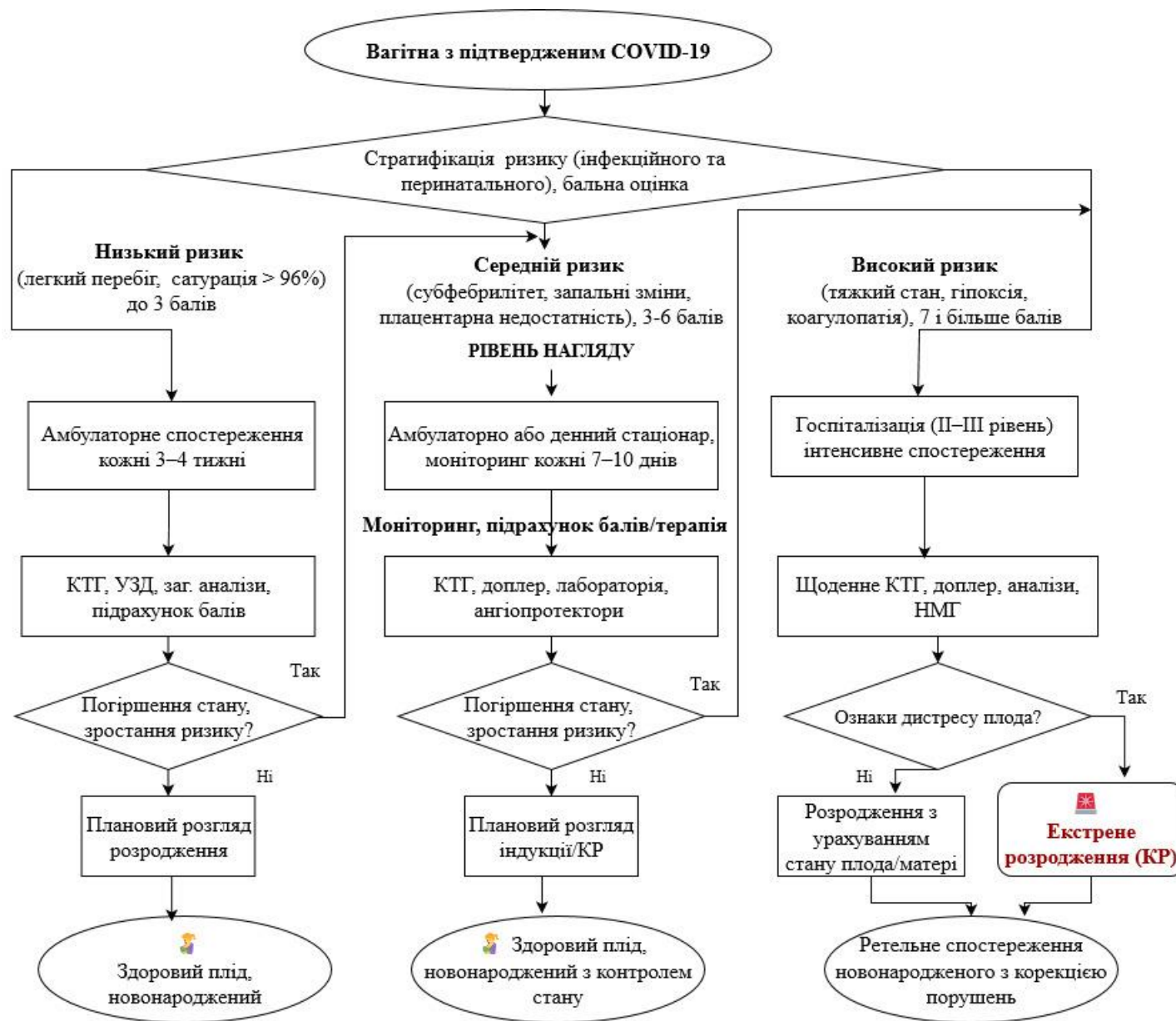


Рисунок 6.2 Алгоритм ведення вагітної з COVID-19 з метою профілактики дистресу плода

Для оцінки ефективності запропонованої схеми профілактики дистресу плода обстежено 60 пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, що були розподілені на групи. До основної групи (ОГЗ) включено 30 пацієнток, які захворіли на COVID-19 при вагітності, і подальше ведення яких проводилось за рекомендованою нами схемою профілактики дистресу плода. Групу порівняння (ГПЗ) склали 30 пацієнток з COVID-19, ведення вагітності у яких здійснювали згідно клінічних протоколів та рекомендацій МОЗ України. Проведена перевірка встановила, що сформовані групи були подібними (порівнюваними) за віком, соматичним та акушерсько-гінекологічним анамнезом, перебігом COVID-19.

Результатом проведених рекомендованих заходів було зниження в основній групі частоти ускладнень вагітності і пологів (табл.6.5). Достовірно знизилась при статистично значимому ВШ частота плацентарної недостатності, що лежить в основі великих акушерських синдромів (16,7 % проти 46,7 % у групі порівняння ГПЗ, $p < 0.05$; ВШ = 0,23 ДІ 0,07-0,76). Відповідно статистично нижчою у групі ОГЗ була і частота ЗРП (3,3 % проти 20,0 %, $p < 0.05$) та прееклампсії (3,3 % проти 16,7 %, $p < 0.05$). Головним досягненням рекомендованої схеми профілактики, що відповідало поставленій меті дослідження, стало достовірне зниження при значимому ВШ частоти дистресу плода (6,7 % проти 30,0 % у групі ГПЗ, $p < 0.05$; ВШ = 0,17 ДІ 0,03-0,85).

Такі результати обумовлені впливом рекомендованих заходів на виявлені ланки патогенезу дистресу плода у вагітних при COVID-19.

На покращення психоемоційного стану вагітних в результаті проведення рекомендованих психологом психокорекційних заходів вказує зменшення в динаміці у вагітних з COVID-19 частки жінок з розрахунковим індексом більше 12 балів за єдинбургською шкалою післяпологової депресії EPDS: до лікування 10 (33,3 %) пацієнток, після – 4 (13,3 %, $p < 0,05$). У групі порівняння частка таких жінок достовірно не знизилась: до лікування 9 (30,0 %) пацієнток, після – 7 (23,3 %, $p > 0,05$).

Таблиця 6.5 Ускладнення вагітності і пологів у пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, залежно від проведеної профілактики дистресу плода

Показник	ОГЗ, n = 30		ГПЗ, n = 30		ВШ	ДІ	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		ЛМ	ПМ
Плацентарна недостатність	5	16,7 ¹	14	46,7	0,23 ²	0,07	0,76
Дистрес плода	2	6,7 ¹	9	30,0	0,17 ²	0,03	0,85
ЗРП	1	3,3 ¹	6	20,0	0,14	0,02	1,23
Прееклампсія	1	3,3 ¹	5	16,7	0,17	0,02	1,58
Маловоддя	4	13,3	9	30,0	0,36	0,10	1,33
Агідрамніон	-	-	1	3,3	-	-	-
Загроза передчасних пологів	4	13,3	9	30,0	0,36	0,10	1,33
Кесарів розтин	2	6,7	5	16,7	0,36	0,06	2,01
Передчасний розрив плідних оболонок	1	3,3	2	6,7	0,48	0,04	5,63
Передчасні пологи	2	6,7	5	16,7	0,36	0,06	2,01

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ЛМ – ліва межа ДІ, ПМ – права межа ДІ;

1 – достовірна різниця показника відносно групи ГПЗ ($p < 0,05$);

2 – ВШ статистично значиме

Виявлені зміни лабораторних показників після проведеної профілактики дистресу плода свідчать про покращення умов розвитку плода (табл. 3.6). На зниження протромботичної напруженості системи гемостазу вказує нижча частка жінок з тромбоцитопенією та зниженим ПЧ. Найбільш показовим виявилось достовірно зниження при значимому ВШ частоти підвищення рівня D-димеру (3,3 % проти 26,0 % у групі ГПЗ $p < 0,05$; ВШ = 0,09, ДІ 0,01-0,82). Про зменшення ендотеліальних порушень може свідчити достовірна нижча в групі ОГЗ частка

вагітних з підвищеним рівнем фактору фон Віллебранда (6,7 % проти 26,0 % у групі ГПЗ $p < 0.05$).

Таблиця 6.6 Зміни лабораторних показників у пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, залежно від проведеної профілактики дистресу плода

Показник	ОГЗ, n = 30		ГПЗ, n = 30		ВШ	ДІ	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		ЛМ	ПМ
Тромбоцитопенія	2	6,7	5	16,7	0,36	0,06	2,01
Зниження ПЧ	3	10,0	7	23,3	0,37	0,08	1,58
Підвищення D -димеру	1	3,3 ¹	8	26,7	0,09 ²	0,01	0,82
Підвищення фактору фон Віллебранда	2	6,7 ¹	8	26,7	0,20	0,04	1,02

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ЛМ – ліва межа ДІ, ПМ – права межа ДІ;

1 – достовірна різниця показника відносно групи ГПЗ ($p < 0,05$);

2 – ВШ статистично значиме

Зниження частоти дистресу плода обумовлене покращенням материнсько-плацентарно-плодового кровотоку в результаті рекомендованого догляду за вагітністю при COVID-19 (табл. 6.7).

Спостерігалось зниження відносно показників групи порівняння судинної резистентності в маткових артеріях та в артеріях пуповини. Реверсний кровотік в артеріях пуповини не спостерігався в групі ОГЗ, проте відмічений у 3 (10,0 %) пацієнток групи ГПЗ. На централізацію кровообігу у відповідь на гіпоксію вказує достовірно знижений в групі ГПЗ PI в середній мозковій артерії плода та підвищений інтегральний показник стану плода CPR ($1,55 \pm 0,18$ проти $1,94 \pm 0,14$ у

групі ОГЗ, $p < 0,05$). Прогностично небезпечне значення CPR нижче 5-го центиля за перцентильними графіками відмічено у 7 (23,3 %) пацієток групи ГПЗ.

Таблиця 6.7 – Стан материнсько-плацентарно-плодового кровотоку в III триместрі вагітності у пацієток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, залежно від проведеної профілактики дистресу плода

Показник	ОГЗ, n = 30	ГПЗ, n= 30
в маткових артеріях		
PI	0,80±0,09	0,96±0,07
IR	0,53±0,06	0,64±0,06
в артерії пуповини		
PI	1,11±0,06	1,18±0,05
IR	0,62±0,07	0,78±0,06
в середній мозковій артерії плода		
PI	1,65±0,07*	1,51±0,05
IR	0,76±0,06	0,69±0,09
Інтегральний показник стану плода		
CPR	1,94±0,14*	1,55±0,18

Примітка. * – достовірна різниця показника відносно групи ГПЗ ($p < 0,05$)

Про значно кращий стан плода при рекомендованому веденні вагітної свідчать і показники КТГ: на відміну від змін у групі ГПЗ (зниження БЧСС, збільшення тривалості ділянок монотонного ритму, амплітуди миттєвих осциляцій, кілька випадків «термінальних» типів кривих), чому відповідає і вища оцінка БПП (8,76±0,21 проти 6,32±0,30 у групі ГПЗ, $p < 0,05$).

Розподіл пацієток згідно критеріїв Dawes/Redman також відображає кращий стан плода в результаті рекомендованої терапії (рис. 6.3): більше 4 балів отримали більше половини жінок у групі ОГЗ (56,7 %) і лише 5 (16,7 %) - у групі ГПЗ ($p < 0,05$) при статистично значимому ВШ=6,54 (ДІ 1,97-21,74).

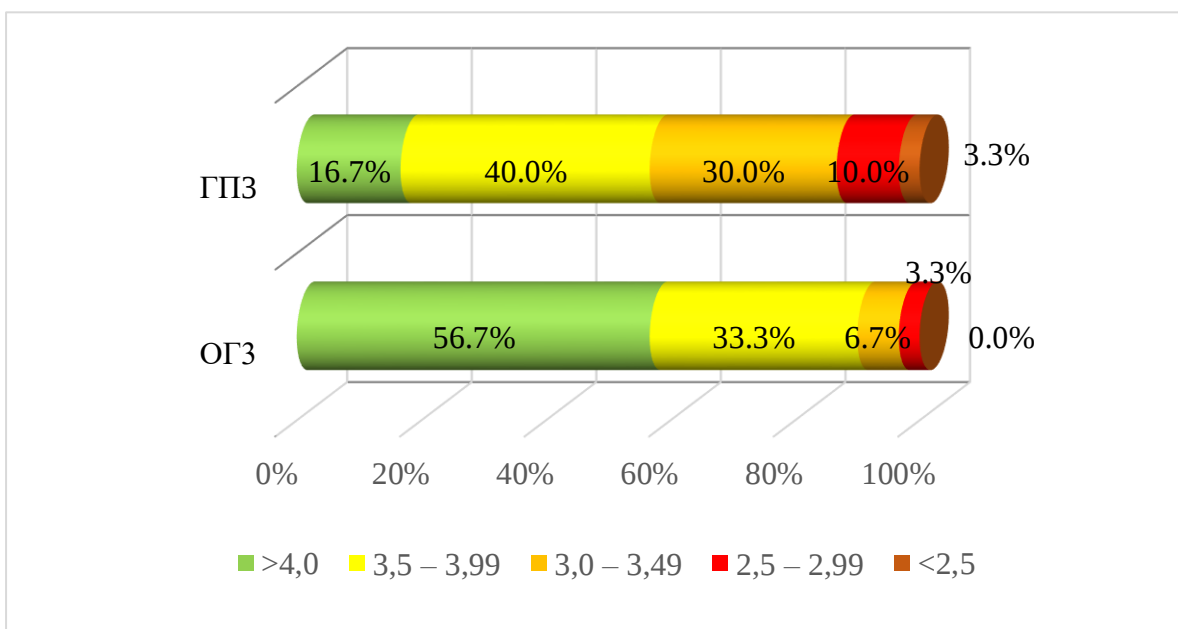


Рисунок 6.3. Розподіл вагітних, які при вагітності перенесли COVID-19, за показником STV залежно від проведеної профілактики дистресу плода

Виражені ознаки гіпоксії (від 3 до 3,5 балу) були у 30,0 % жінок групи ГПЗ проти 6,7 % у груп ОГЗ ($p < 0,05$) при статистично значимому ВШ=0,17 (ДІ 0,03-0,85). У 3 жінок в групі ГПЗ – тяжка гіпоксія (в групі ОГЗ – одна жінка), а у одному випадку – критичний стан плода (після рекомендованої терапії не відмічено).

Випадків перинатальної смерті у обстежених жінок, що перенесли COVID-19 при вагітності, не відмічено, народилось 60 живих дітей.

Рекомендована терапія забезпечила більш сприятливі умови розвитку плода, результатом чого став кращий стан дитини при народженні. Як видно з рисунку 6.4. у 86,7 % дітей групи ОГЗ не було діагностовано асфіксії при народженні, що достовірно перебільшує показник у групі ГПЗ (63,3 %, $p < 0,05$) при значимому ВШ = 3,76 (ДІ 1,04-13,65), причому у групі ОГЗ не відмічалась тяжка асфіксія, а у групі ГПЗ тяжку асфіксію виставляли у 10,0 % новонароджених.

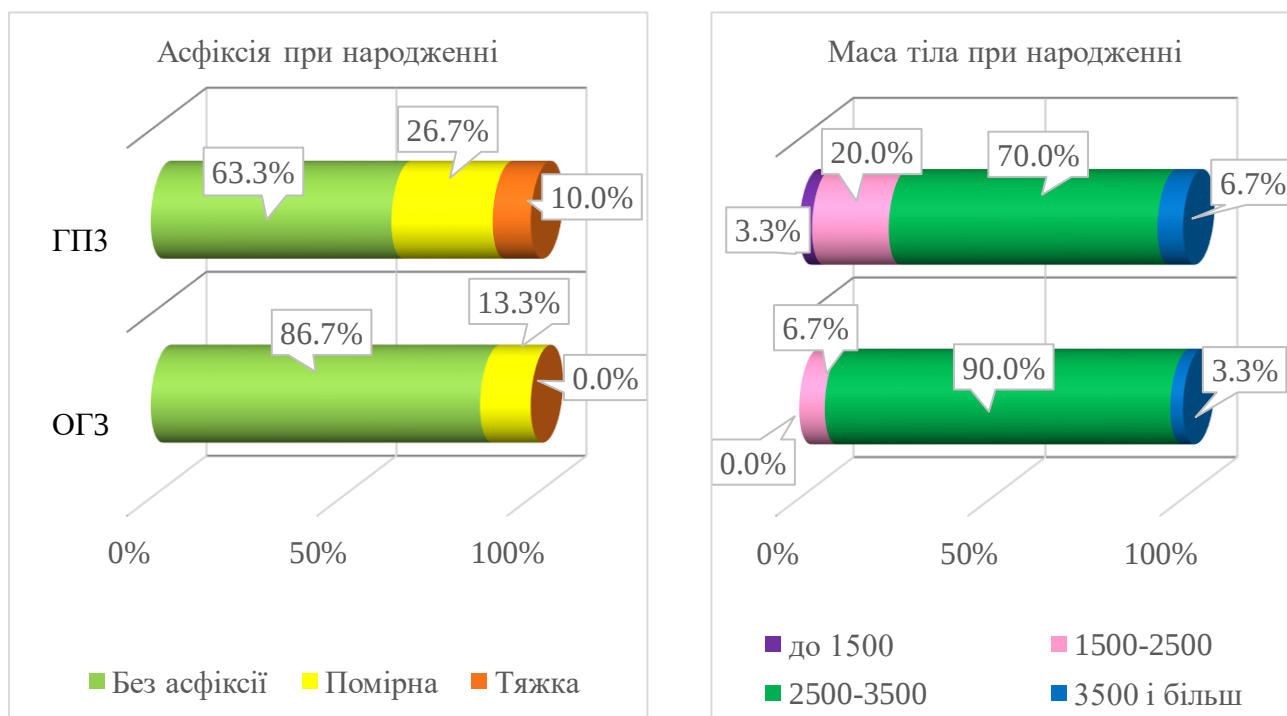


Рисунок 6.4 Розподіл за станом при народженні дітей від матерів, які при вагітності перенесли COVID-19, залежно від профілактики дистресу плода

Відповідно до зниження частоти ЗРП та передчасних пологів після рекомендованої терапії у групі ОГЗ менша відносно групи ГПЗ частка дітей зі зниженою масою тіла при народженні (див. рис. 3.3): 6,7 % дітей народжені з масою тіла менше 2500 г проти 26,7 % ($p < 0,05$).

За даними таблиці 6.8 ознаки недоношеності мали 6,7 % новонароджених групи ОГЗ та 20,0 – групи ГПЗ ($p < 0,05$).

Порушення періоду ранньої неонатальної адаптації після рекомендованої профілактики дистресу плода у антенатальному періоді спостерігались у 23,3 % дітей, матері яких перенесли COVID-19 при вагітності, що достовірно нижче ніж у дітей групи ГПЗ (60,0 % $p < 0,05$) при значимому ВШ = 0,20 (ДІ 0,07-0,62). Серед окремих проявів порушень неонатальної адаптації достовірно знижена при

значимому ВШ частота респіраторного дистрес-синдрому та неврологічних розладів.

Таблиця 6.8 Клінічна характеристика новонароджених у пацієток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, залежно профілактики дистресу плода

Показник	ОГЗ, n = 30		ГПЗ, n= 30		ВШ	ДІ	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		ЛМ	ПМ
Недоношеність	2	6,7	6	20,0	0,29	0,05	1,55
Гіпотрофія	2	6,7	5	16,7	0,36	0,06	2,01
Порушення періоду ранньої неонатальної адаптації:	7	23,3 ¹	18	60,0	0,20 ²	0,07	0,62
– РДС;	4	13,3 ¹	11	36,7	0,27 ²	0,07	0,96
– неврологічні порушення;	3	10,0 ¹	13	43,3	0,15 ²	0,04	0,59
– гіпоглікемічний синдром;	1	3,3 ¹	6	20,0	0,14	0,02	1,23
– гастроінтестинальний синдром;	5	16,7 ¹	12	40,0	0,30	0,09	1,00
– порушення терморегуляції;	2	6,7 ¹	8	26,7	0,20	0,04	1,02
– жовтяниця;	4	13,3	9	30,0	0,36	0,10	1,33
– геморагічний синдром	1	3,3 ¹	5	16,7	0,17	0,02	1,58

Примітки: ВШ – відношення шансів, ДІ – довірчий інтервал, ЛМ – ліва межа ДІ, ПМ – права межа ДІ;

1 – достовірна різниця показника відносно групи ГПЗ ($p < 0,05$);

2 – ВШ статистично значиме

Отже, на основі проведених досліджень відібрані показники для оцінки ризику дистресу плода при COVID-19 у вагітної з високим відношенням шансів, які згруповані у 3 блоки (генетико-епігенетичні дослідження, тяжкість захворювання, соматична патологія, лабораторні показники), кожному показнику згідно його значимості поставлена у відповідність певна кількість балів. Підрахунок суми балів дозволяє стратифікувати ризик дистресу плода у цих вагітних: високий ризик дистресу плода при COVID-19 у вагітної – 7 і більше балів, помірний ризик 3-6 балів, низький – до 3 балів. Чутливість алгоритму 80,0 %, специфічність 66,7 %, точність – 70,0 %.

Розроблена удосконалена схема ведення вагітної з COVID-19 з метою профілактики дистресу, яка враховує вплив вірусу, системного запалення, гіпертермії, тромботичних ускладнень, ендотеліальної дисфункції та плацентарної недостатності. Схема базується на сучасних клінічних рекомендаціях і традиційних підходах до акушерського нагляду та отриманих нами наукових результатах, включає 2 етапи (преконцепційний і в періоді вагітності) з обов'язковою стратифікацією ризику і диференціацією ведення вагітності. Для зручності практичного застосування представлено алгоритм ведення вагітної з COVID-19 з метою профілактики дистресу плода.

Проведена оцінка підтвердила ефективність запропонованої схеми профілактики дистресу плода, що відповідало поставленій меті дослідження, головним досягненням якої стало достовірне зниження при значимому ВШ частоти дистресу плода (6,7 % проти 30,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 0,17 ДІ 0,03-0,85), що стало можливим завдяки покращенню материнсько-плацентарно-плодового кровотоку, підтверджено також результатами КТГ, БПП та оцінкою критеріїв Dawes/Redman.

Ефективність запропонованої профілактичної схеми також підтверджена зниженням частоти інших ускладнень вагітності та пологів, кращим станом новонародженого та перебігом періоду ранньої неонатальної адаптації.

Розділ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Хоча організація доступної та якісної перинатальної допомоги завжди була в центрі уваги системи охорони здоров'я в Україні відповідно державних програм збереження репродуктивного здоров'я та поліпшення демографічної ситуації [1], сучасна демографічна катастрофа підносить актуальність перинатальної охорони плода та новонародженого, важливість збереження життя та здоров'я кожної дитини на особливо високий рівень.

Гіпоксія (дистрес) плода зустрічається у 10% усіх вагітностей і є причиною перинатальних втрат у 40% спостережень. Гіпоксія плода є найчастішою причиною мертвонародження, гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, церебрального паралічу та неонатальної смертності [2, 93, 129, 130]. За оцінками ВООЗ, перинатальна асфіксія є причиною близько чотирьох мільйонів неонатальних смертей щорічно [36].

Ризик несприятливих результатів для плода значною мірою пов'язаний з ускладненнями під час пологів, що можуть бути обумовленні ембріональним розвитком, імплантацією плаценти в стінку матки та ростом плода, а також патологічними станами матері та плода [12, 14, 22, 126, 163].

Гіпоксія під час вагітності впливає як на стан матері, так і на розвиток плода через взаємодію з генетичними ознаками індивідуума, набутими протягом кількох поколінь шляхом природного відбору, і зміною моделей експресії генів шляхом зміни коду гістонів (епігенома) [70].

Враховуючи, що вірусні інфекції можуть підвищити ризик несприятливих наслідків вагітності, таких як спонтанний викидень, передчасний розрив плодових оболонок і передчасні пологи, порушення стану плода та новонародженого [46], віддалені порушення стану здоров'я дітей, вплив на результати вагітності нової коронавірусної хвороби COVID-19, яка швидко поширюючись у всьому світі

спричинила пандемію, привертає значну увагу науковців та клініцистів [3, 4, 17, 146, 188]. Значна кількість дослідників повідомляють про патологію плаценти, пов'язану з COVID-19, що обумовлює значний ризик для виникнення дистресу плода [8, 81].

Метою дослідження стало знизити частоту дистресу плода у вагітних з коронавірусною хворобою шляхом оптимізації лікувально-профілактичного комплексу, стратифікованого за ступенем ризику.

Для досягнення мети були поставлені та вирішені наступні завдання: дослідити перебіг вагітності, пологів, стан плода і новонародженого, встановити частоту розвитку дистресу плода у вагітних з коронавірусною інфекцією (COVID-19); механізми розвитку дистресу плода як клінічного прояву плацентарної дисфункції шляхом визначення гормонального статусу та особливостей материнсько-плацентарно-плодової гемодинаміки; визначити патоморфологічні особливості плаценти на основі гістологічного та імуногістохімічного дослідження плаценти та їх зв'язок з дистресом плода; дослідити генетично-епігенетично обумовленість розвитку дистресу плода; визначити фактори ризику та розробити модель прогнозування дистресу плода у вагітних з коронавірусною інфекцією; розробити патогенетично обґрунтовану систему ведення вагітних з коронавірусною інфекцією (COVID-19) з метою профілактики дистресу плода, перевірити ефективність її застосування.

Аналіз медичної документації КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» (клінічна база кафедри акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ України імені П. Л. Шупика) показав, що за період пандемії COVID-19 і в післяпандемічні роки, а саме 2021-2024 рр., у закладі перебувала 731 жінка, яка під час вагітності перенесла коронавірусну хворобу. Ведення пацієнток здійснювали згідно нормативних документів МОЗ України.

За тяжкістю перебігу COVID-19 госпіталізовані вагітні розподілені наступним чином: відносно легкий перебіг хвороби (показаннями для госпіталізації була наявність екстрагенітальної патології, вагітність високого ризику) був у 20,2 % жінок, захворювання середньої тяжкості відмічено у 59,9% пацієнток, критеріям тяжкого перебігу відповідав стан 19,8% госпіталізованих, причому у 5,6% стан був критичним.

За нашими даними штам Дельта вірус SARS-CoV-2 відрізнявся більшою контагіозністю ніж попередні штами жінки та тяжкістю перебігу: 33,3 % жінок перенесли хворобу тяжкого ступеня, 16,7 % – критичні стани. Штам Омикрон характеризувався найвищою контагіозністю і легшим перебігом (лише у 5,3 % вагітних тяжкий перебіг, критичні стани не фіксувались), в подальшому захворюваність знижувалась, а вірус набував ознак сезонного гострого респіраторного захворювання з піками захворювання в холодну пору року. Отримані дані співпадають з результатами інших дослідників щодо тяжкості перебігу COVID-19, обумовленого різними штамми SARS-CoV-2 у вагітних жінок [27, 34, 169].

Для оцінки потенційно негативного впливу COVID-19 на перебіг вагітності та визначення структури перинатальних порушень проаналізовано 300 історій пологів пацієнток, які перенесли COVID-19 при вагітності (основна група ОГ1) у порівнянні зі 100 історіями пологів жінок (контрольна група КГ), у документації яких не відображено захворювання на COVID-19 або інші ГРВІ при вагітності.

Згідно наших даних у пацієнток, хворих на COVID-19, спостерігається достовірне підвищення частоти ускладнень вагітності, пологів та порушення стану дітей при народженні. Так, у половини пацієнток відмічались ті чи інші ознаки плацентарної дисфункції (52,0 % проти 8,0 % групи КГ, $p<0,05$), яка призвела до порушень стану плода: ЗРП у 21,03 % жінок (проти 3,0 %, $p<0,05$) та дистресу плода у 19,0 % випадків (проти 3,0 %, $p<0,05$). Преєклампсія діагностувалась у 4 рази частіше (12,0 % проти 3,0 %, $p<0,05$). У третини пацієнток спостерігалось

маловоддя (34,0 % проти 2,0 %, $p < 0,05$), а у 8,0 % - агідрамніон. У третини жінок відмічено загрозу передчасних пологів (32,0 % проти 7,0 %, $p < 0,05$), у 19,0 % - передчасні пологи, 7,0 % - передчасний розрив плідних оболонок. Шляхом операції кесаревого розтину розроджено 39,0 % пацієнток групи ОГ1 (15,5 % у групі КГ, $p < 0,05$). Асфіксія при народженні відмічена у 12,0 % дітей (проти 3,0 %, $p < 0,05$), у 14,0 % знижена маса тіла (проти 2,0 %, $p < 0,05$). У 51 (17,0 %) дітей спостерігались різноманітні дизадаптаційні синдроми як окремо, так і в сполученні.

Для уточнення патогенетичних механізмів розвитку дистресу плода у жінок, що перенесли COVID-19 при вагітності, проведено комплексне обстеження 150 пацієнток: 50 жінок з дистресом плода (основна група 2 - ОГ2) і 100 вагітних без дистресу плода (група порівняння 1 – ГП2).

Різниці між групами ні за віком жінок, ні за паритетом не було, проте можна відмітити деяку тенденцію до збільшення частоти жінок, що старші за 30 років у групі ОГ2 (40,0 % проти 28,0 %, $p > 0,05$). У 2 рази вища також частка жінок зі шкідливими звичками (переважно тютюнопаління), проте ця різниця не достовірна. Достовірна різниця зі статистично значимим відношенням шансів (ВШ) встановлена для таких факторів, як ускладнений акушерсько-гінекологічний анамнез (28,0 % проти 12,0 % у групі ГП2, $p < 0,05$; ВШ = 2,85 ДІ 1,20-6,76), наявність супутньої екстрагенітальної патології (24,0 % проти 11,0 %, $p < 0,05$; ВШ = 2,56 ДІ 1,04-6,30), більше 12 балів за шкалою депресії EPDS (36,0 % проти 19,0 %, $p < 0,05$; ВШ = 2,40 ДІ 1,12-5,15). Наявність різноманітних негативних психосоціальних факторів відмічена більш, ніж у третині випадків (36,0 % проти 22,0 %, $p < 0,05$).

Аналіз частоти екстрагенітальної патології виявив достовірне підвищення для патології сечо-видільної системи (22,0 % проти 9,0 %, $p < 0,05$; ВШ = 2,85 ДІ 1,09-7,43), серцево-судинних хвороб (12,0 % проти 3,0 %, $p < 0,05$; ВШ = 4,41 ДІ 1,2-6,76), патології дихальної системи (8,0 % проти 2,0 %, $p < 0,05$). Найчастіше у

пацієнток групи ОГ2 спостерігалась надлишкова маса і ожиріння (42,0 % проти 18,0 % у групі ГП2, $p < 0.05$; ВШ = 4,1 ДІ 1,87-9,00). Особливо значимим для виникнення дистресу плода при COVID-19 у вагітної є ожиріння II-III ступеня – ІМТ 35 і більше (14,0 % проти 2,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 7,98 ДІ 1,59-39,98).

Переважна більшість жінок обох груп перенесла захворювання COVID-19 у терміні вагітності після 22 тижнів, проте частка жінок, які перехворіли до 22 тижнів у групі ОГ2 була достовірно вища (16,0 % проти 7,0 % у групі ГП2, $p < 0.05$). Відносно більша і частина пацієнток з тривалістю захворювання до госпіталізації більше 10 днів (38,0 % проти 21,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,31 ДІ 1,09-4,87) і менша таких, у кого хворобу діагностовано. Температура при поступленні у стаціонар більше 38 °С відмічена у більшості пацієнток групи ОГ2 (66,0 проти 43,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,31 ДІ 1,09-4,87). Достовірно більша частка пацієнток з сатурацією до 94 % (84,0 % проти 72,0 %, $p < 0.05$).

Киснева терапія проводилась у 72,0 % жінок проти 39,0 % ($p < 0.05$, ВШ = 4,02 ДІ 1,93-8,4), терапії більше 7 діб потребували 48,0 % пацієнток проти 15,0 % ($p < 0.05$, ВШ = 5,23 ДІ 2,40-11,42).

Більше половини пацієнток страждали на анемію (62,0 % проти 41,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,35 ДІ 1,17-4, 71). Відмічались також тромбоцитопенія – у 16,0 % та 6,0 % пацієнток ($p < 0.05$). Лейкоцитопенія у перші дні захворювання змінювалась лейкоцитозом (28,0 % проти 12,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,85 ДІ 1,20-6,76), лімфопенія - у 54,0 % та 36,0 % відповідно ($p < 0.05$; ВШ = 2,09 ДІ 1,05-4,16). На приєднання бактеріальної інфекції вказує зростання відсотку паличкоядерних нейтрофілів у 64,0 % та 46,0 % пацієнток ($p < 0,05$; ВШ = 2,09 ДІ 1,04-4,20). На тяжкість органічних пошкоджень може вказувати концентрації в крові аланінамінотрансферази (АЛТ) у 38,0 % та 18,0 % вагітних ($p < 0,05$; ВШ = 2,79 ДІ 1,30-6,00) та аспартатамінотрансферази (АСТ) - у 46,0 % та 21,0 % жінок ($p < 0,05$; ВШ = 3,20 ДІ 1,54-6,69). COVID-19 характеризується протромботичними змінами системи гемостазу [42], що підтвердилось і в наших дослідженнях і проявилось

зниженням протромбінового часу та зростанням концентрації Д-димеру (76,0 % проти 51,0 %, різниця $p < 0,05$; ВШ = 3,04 ДІ 1,43-6,49). На наявність ендотеліальної дисфункції вказує зростання фактору фон Віллебранда майже у половини жінок з найвищим значимим ВШ (ВШ = 4,83 ДІ 2,21-10,55).

Серед клінічних проявів коронавірусної хвороби найбільш поширеною була гіпертермія, частота якої трохи вища у групі з дистресом. Серед інших симптомів з достовірною різницею вирізняється головний біль (66,0 % проти 52,0 %, $p < 0.05$). При значимому ВШ достовірно вища частота скарги на утруднення дихання/задишку (72,0 % проти 48,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,79 ДІ 1,34-5,79) та страх, тривогу (62,0 % проти 42,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 2,25 ДІ 1,12-4,52).

При вірусних захворюваннях запалення відіграє одну з ключових ролей, у виникненні різноманітних ускладнень [101]. У пацієток групи ОГ2 достовірно частіше відмічено підвищення С-реактивного протеїну (СРП) (78,0 % проти 59,0 % у групі ГП2, $p < 0.05$; ВШ = 2,46 ДІ 1,13-5,37), при цьому концентрація СРП вище 50 мг/л спостерігалась у 2,5 разу частіше (28,0 % проти 12,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 4,13 ДІ 1,79-9,51). Фактором ризику дистресу плода може слугувати і високий рівень інтерлейкіну-6, характерний для коронавірусної хвороби [125], концентрація вище 7 мг/мл відмічена у 28,0 % пацієток проти 11,0 % ($p < 0.05$; ВШ = 3,15 ДІ 1,31-7,58). Те ж саме стосується і підвищення прокальцитоніну (36,0 % проти 14,0 %, $p < 0.05$; ВШ = 3,46 ДІ 1,54-7,75).

Дистрес плода часто відмічався у сполученні з іншими ускладненнями вагітності, частота яких при відсутності цього ускладнення нижча у кілька разів. Найчастіше спостерігалась ЗРП (42,0 % проти 15,0 %, $p < 0,05$), маловоддя (50,0 % проти 17,0 %, $p < 0,05$) та загроза передчасних пологів (46,0 % проти 19,0 % $p < 0,05$). Пологи також були ускладненими у більшості випадків. Кесарів розтин застосовували у 72,% роділь (проти 32,0 %, $p < 0,05$). Передчасні пологи відбулись у 38,0 % жінок проти 16,0 % ($p < 0,05$).

Відмічено 4 випадки перинатальної смерті у жінок, що перенесли COVID-19 при вагітності (перинатальна смертність склала 27,2 на 1000 народжених живими та мертвими): 3 випадки антенатальної смерті (2 у групі ОГ2 і 1 – у групі ГП2) та 1 випадок ранньої неонатальної смерті у групі ОГ2. Всього народилось 147 живих дітей (48 у групі ОГ2 та 99 у групі ГП2). У вагітних з дистресом плода перинатальна смертність склала 62,5.

Лише у 8,8 % дітей групи ОГ2 не було діагностовано асфіксії при народженні (31,3 % у групі ГП2, $p<0,05$), при чому у 18,8 % відмічалась тяжка асфіксія (проти 2,0 % відповідно, $p<0,05$), 45,9 % дітей народжені з масою тіла менше 2500 г (проти 17,2 %, $p<0,05$).

У переважної більшості дітей після перенесеного дистресу (83,3 % проти 32,2 %, $p<0,05$) відмічені порушення періоду ранньої неонатальної адаптації, найчастішими серед яких були неврологічні розлади (58,3 % проти 20,2 %, $p<0,05$), порушення терморегуляції та прояви геморагічного синдрому.

у вагітних, які хворіли на COVID-19, вже в II триместрі спостерігається напруження гормональної функції плаценти, що проявляється зниженою концентрацією у крові прогестерону (П) та естрадіолу (Е), причому у пацієнток групи ОГ2 показники достовірно знижені відносно відповідних значень у жінок контрольної групи, а рівень естрадіолу і відносно групи ГП2. Зниження у жінок з дистресом плода співвідношення $\text{П/Е} \cdot 10^5$ вказує на відносне превалювання естрогенів над прогестероном ($3,88 \pm 0,31$ проти $4,93 \pm 0,39$ та $5,62 \pm 0,26$, $p<0,05$). Деякі дослідники вважають, що прогестерон також володіє певними протективними можливостями щодо COVID-19, зокрема тяжкого перебігу хвороби, а отже і його ускладнень [10].

У III триместрі відмічається виснаження гормональної функції плаценти: прогестерон знижений відносно контролю на 62,8 %, естрадіол – на 20,3 % та 33,4 %. Співвідношення гормонів у групі ОГ2 - суттєво нижче відносно показників і групи ОГ2, і КГ ($5,13 \pm 0,38$ проти $8,70 \pm 0,35$ та $9,07 \pm 0$, $p<0,05$).

Відмічено достовірне підвищення судинної резистентності в маткових артеріях та в артеріях пуповини у групі ОГ2 відносно контрольної групи. Нульовий або реверсний кровотік в артеріях пуповини спостерігався лише у 13 (26,0 %) пацієнток групи ОГ2. Достовірне зниження пульсаційного індексу (PI) в середній мозковій артерії плода свідчить про внутрішньоутробну гіпоксію та централізацію кровотоку, на що вказує інтегральний показник стану плода – церебро-плацентарне відношення (CPR), достовірно знижений відносно обох інших груп у вагітних з дистресом плода ($1,54 \pm 0,21$ проти $1,94 \pm 0,19$ та $2,09 \pm 0,16$ у групах ГП2 та КГ відповідно, $p < 0,05$). За перцентильними графіками значення CPR опускається у небезпечну зону нижче 5-го центиля у 38 (76,0 %) пацієнток групи ОГ2.

На дистрес плода в групі ОГ2 вказують і зміни КТГ (зниження БЧСС, збільшення тривалості ділянок монотонного ритму, амплітуди миттєвих осциляцій, у деяких випадках «термінальні» типи кривих) та зниження бальної оцінки БПП ($6,279 \pm 0,27$ проти $8,64 \pm 0,26$ та $9,38 \pm 0,29$ балу у групі ГП2 та в контролі, $p < 0,05$).

За показником короткої варіабельності (STV) відповідно до критеріїв Dawes/більше 4 балів отримали лише 2 (4,0 %) жінки у групі ОГ2 (проти 53,0 %, $p < 0,05$). Виражені ознаки гіпоксії (від 3 до 3,5 балу) у більшості жінок групи з дистресом (62,0 % проти 5,0 %, $p < 0,05$). Тяжка гіпоксія діагностована лише в групі ОГ2 (22,5 %), критичному стану (загроза загибелі плода) відповідали показники 2-х (4,0 %) пацієнток, в обох випадках відбулась антенатальна смерть плода.

Патоморфологічне дослідження плаценти, показало що у більшості пацієнток після COVID-19 спостерігаються морфологічні прояви ПН різного ступеня вираженості, розповсюдженості й відповіді на вірусну інфекцію.

В плацентах пацієнток з дистресом плода спостерігались найбільш виражені зміни: в тканині плаценти спостерігався набряк, ущільнення паренхіми, виражені та розповсюджені дисциркуляторні розлади у вигляді зон ішемії та інфарктів,

внаслідок тромбоутворення в судинах середнього та дрібного калібру. Відмічались великі ділянки відкладанням фібрину у міжворсинчастих просторах, збільшення міжворсинчастого фібрину, міжворсинчастий тромбоз, дисоційоване дозрівання ворсин, наявність недозрілих ворсин, синцитіальні бруньки, проліферація синцитотрофобласту, сегментарний ангіоматоз ворсин. В більшості випадків хронічна лімфо-гістіоцитарна клітинна інфільтрація ворсин та інтервіллозит та ознаки васкуліту.

Відмічалась позитивна експресія макрофагів (CD68) в ділянках хоріального дерева, міжворсинчастому просторі та зонах фібриноїдних змін/фібриноїдного некрозу.

Виявлено достовірне збільшення абсолютної кількості CD68⁺-клітин, ($106,3 \pm 5,1$ проти $79,5 \pm 3,6$, $p < 0,05$), що може вказувати на вищу активність запальних процесів у плаценті. CD68 прозапальний макрофаг профілю M1. Підтип M1 є продуктом індукцйбельної синтази оксиду азоту (iNOS), що регулює перетворення аргініна в оксид азоту. Порушення поляризації макрофагів (M1/M2) пов'язують з плацентарною недостатністю, порушенням стану плода [45, 71, 199].

У плацентах жінок групи ОГ2 спостерігалась експресія позитивних Т-лімфоцитів в різних ділянках плаценти – позитивні клітини в товщі ворсин та міжворсинчастому просторі. В групі ГП2 відмічалась переважно незначна інфільтрація Т-лімфоцитами у плодовій та материнській частинах плаценти, поодинокі позитивні клітини у зоні хоріального дерева. Абсолютна кількість Т-лімфоцитів (CD3⁺-клітин) суттєво вища ніж у групі ГП2 ($82,6 \pm 3,4$ проти $56,1 \pm 3,2$ відповідно, $p < 0,05$).

У жінок, які при вагітності перенесли COVID-19, виявилася більш виражена інфільтрація позитивними макрофагами (CD68⁺-клітини) та Т-лімфоцитами (CD3⁺-клітини) в материнській частині плаценти порівняно з плодовою частиною, хоча в контрольній групі такої різниці не виявлено), що збігається з даними проведеного раніше дослідження [141].

В плацентах жінок групи ОГ2 встановлено вогнищеву виражену експресію ACE2 імунними клітинами та ендотеліоцитами судин у ворсинках хоріону, цитотрофобластом та симпластотрофобластом, децидуальними клітинами. Нижчий коефіцієнт яскравості (КЯ) при ІГХД з МКА до ACE2 вказує на більш виражену експресію даного маркера у групі з дистресом плода, що можливо відображає більший вплив вірусу SARS-Cov-2 на плаценту. Деякі дослідники вважають, що менша експресія до ACE2 в плаценті може потенційно захищати плід від впливу коронавірусу [105].

У групі ОГ2 експресія МКА до ФВ ендотеліоцитами судин пуповини та хоріального дерева була максимально вираженою та набувала дифузного характеру. Визначення КЯ при ІГХД з МКА до фактору фон Віллебранда відобразило більший вміст даного білка в судинах пуповини порівняно з судинами плаценти. Найбільш вираженим це збільшення було у групі з дистресом плода, що свідчать про порушення в системі гемостазу, пошкодження ендотелію та можуть бути причиною тромботичних ускладнень, адже ФВ, як відомо, стимулює адгезію тромбоцитів.

Проведено генетико-епігенетичні дослідження для з'ясування потенційних можливостей використання поліморфізмів окремих генів та показників метилювання генів у прогнозуванні дистресу плода у вагітних після перенесеної коронавірусної хвороби.

У нашому дослідженні частота носійства DD поліморфізму *ACE I/D* у жінок з COVID-19 вища у 1,5 разу, проте ця різниця статистично не значима, також встановлена дещо вища незначима статистично частота мутантного алелю (T) поліморфізму гену *PON1 C108T*.

Встановлена достовірно вища частота гомозиготного за інсерцією (T2/T2) варіанту поліморфізму *PROGINS* (12,5 % проти 2,4 % в контрольній групі, $p < 0,05$). Alu-інсерцію пов'язують з імунною відповіддю при COVID-19 [132].

Достовірно частіше відмічено носійство вагітними з COVID-19

гетерозиготного генотипу (4b/4a) VNTR-поліморфізму гену eNOS (NOS3): 47,5 % проти 30,4 % ($p < 0,05$), що вказує на схильність до ендотеліальної дисфункції. Встановлено вищу частоту мутантного алелю G (47,5 % проти 32,7 %, $p < 0,05$), причому гетерозиготний варіант GG в контролі взагалі не зустрічався.

Для оцінки генетичного ризику дистресу плода пацієток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, використовували 4 можливі моделі розрахунку (кодомінантна, домінантна, рецесивна та мультиплікативна модель аналізу) носійства генетичних варіантів кожного з досліджуваних поліморфізмів з оцінкою відношення шансів (ВШ).

Встановлена достовірно вища частота мутантного алелю D поліморфізму гену *ACE* I/D у пацієток з дистресом плода (95,0 % проти 70,0 % у групі ГП2, $p < 0,05$).

Хоча ми і спостерігали деяке підвищення частоти мутантного алелю T поліморфізму *PON1* C108T у пацієток з дистресом плода, достовірної різниці у розподілах за носійством генотипів гену *PON1* не виявлено, що потребує подальших досліджень. Встановлена у 4 рази вища, але не достовірна, частота гомозиготного носійства Alu-інсерції поліморфізму гену *PGR* T2/T2: 20,0 % проти 5,0 % ($p > 0,05$).

У пацієток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, нами виявлено достовірну відмінність профілю носійства за поліморфізмом 4b/4a VNTR гена eNOS, залежно від наявності дистресу плода. Частота носійства «короткого» варіанту (чотири замість 5 повторів) 4a у пацієток групи ОГ2 статистично вища (70,0 % проти 30,0 %, $p < 0,05$, ВШ = 5,44; ДІ 1,41-21,05).

Інші автори також повідомляли про асоціацію поліморфізму eNOS 4a/b з різноманітними патологічними станами вагітності: прееклампсією [119], втратами вагітності [94].

За отриманими даними у 30,0 % жінок з дистресом плода, які хворіли на

COVID-19 при вагітності, виявлено носійство несприятливого генотипу GG, частота зустрічання якого у групі ГП2 менша у 6 разів (5,0 %, $p < 0,05$) при високому але статистично не значимому ВШ.

Аналіз за мультиплікативною моделлю встановив достовірну різницю при значимому ВШ носійства мутантного алелю G поліморфізму гену *ESR1* A351G (70,0 % у групі ОГ2 проти 35,0 % у групі ГП2, $p < 0,05$, ВШ = 4,33; ДІ 1,15-16,32).

Серед усіх розглянутих поліморфізмів найбільший статистично значимий вплив на виникнення дистресу плода мають носійство зміненого повтору 4a (4b/4a VNTR eNOS) та мутантного алелю G (*ESR1* A351G). Ці обидва поліморфізма пов'язують з ендотеліальною дисфункцією, отже ми розглянули комбінований їх вплив на виникнення дистресу плода. Серед варіантів комбінацій за алелями поліморфізмів (див. табл. 5.8) встановлено достовірну різницю для комбінації G+4a при значимому ВШ (65,0 % у групі ОГ2 проти 20,0 % у групі ГП2, $p < 0,05$, ВШ = 7,43; ДІ 1,78-31,04).

Згідно сучасних уявлень схильність організму людини до патологічних станів обумовлюється не лише генетично, а й епігенетично – зміною експресії генів під впливом зовнішніх та внутрішніх факторів, тому було досліджено гіперметилування промоторної ділянки гена рецептора естрогена α (*ESR1*), яке серед іншого має вплив на репродуктивну систему жінки [55].

Згідно наших даних у 45,0 % пацієток, що перенесли COVID-19 при вагітності, відмічено гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1*, серед них переважну більшість (72,2 %) склали вагітні з дистресом плода (65,0 % у групі ОГ2 проти 25,0 % у групі ГП2, $p < 0,05$, ВШ = 5,57; ДІ 1,42-21,86).

Аналіз сполучення гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* з комбінаціями міжгенної взаємодії за алелями поліморфізмів генів рецептора естрогену α *ESR1* A351G та 4b/4a eNOS продемонстрував високу прогностичну значимість щодо прогнозування дистресу плода у пацієток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, комбінації гіперметилування гена *ESR1* + G+4a вказаних

поліморфізмів при високому ВШ (35,0 % у групі ОГ2 проти 5,0 % у групі ГП2, $p < 0,05$, ВШ = 10,23; ДІ 1,12-93,25).

Отже, дослідженнями у пацієток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, підтверджено певну генетико-епігенетичну обумовленість як самого COVID-19, так і дистресу плода.

Проведені нами дослідження дали підстави стверджувати, що порушення стану плода при коронавірусній інфекції у матері, є результатом не безпосередньої дії вірусу, але цілого комплексу порушень материнського організму та плаценти (імунні, запальні та судинні реакції). Цей висновок є патогенетичним обґрунтуванням розробки комплексу профілактики дистресу плода у цієї категорії вагітних, що включає стратифікацію ризику дистресу плода, оцінку стану жінки та моніторинг стану плода, диференційований за ступенем ризику комплекс терапевтичних втручань та обґрунтований вибір терміну і методу розродження.

В ході проведення I та II етапу дослідження шляхом розрахунку відношення шансів (ВШ) відібрано 29 показників зі статистично значимими ВШ, які потенційно можуть бути використані для додаткової стратифікації ризику дистресу плода при COVID-19 у вагітної.

Найвище ВШ отримано для епігенетично-генетичної комбінації: гіперметилування ESR1+алель G Епігенетично-генетична комбінація: гіперметилування ESR1+алель поліморфізму G ESR1 A351G +4a поліморфізму 4b/4a eNOS, причому 3-5, 9 місця у рейтингу за ВШ посіли генетична комбінація вказаних поліморфізмів, гіперметилування ESR1 та окремі несприятливі алелі поліморфізмів, тобто при неможливості проведення всього рекомендованого комплексу генетично-епігенетичних досліджень можна використовувати результат доступного дослідження. 2-ге місце у списку посів показник «Ожиріння II-III ступеня».

Для подальшого аналізу відібрані показники з ВШ 3 і більше, які згруповані у 3 блоки (генетико-епігенетичні дослідження, тяжкість захворювання, соматична

патологія, лабораторні показники), кожному показнику згідно його значимості поставлена у відповідність певна кількість балів. Для оцінки ризиків послідовно підраховується загальна кількість балів, максимально можлива кількість 15 балів. Прийняли: високий ризик дистресу плода при COVID-19 у вагітної – 7 і більше балів, помірний ризик 3-6 балів, низький – до 3 балів.

Нами розроблена удосконалена схема ведення вагітної з COVID-19 з метою профілактики дистресу, яка враховує вплив вірусу, системного запалення, гіпертермії, тромботичних ускладнень, ендотеліальної дисфункції та плацентарної недостатності. Схема базується на сучасних клінічних рекомендаціях і традиційних підходах до акушерського нагляду та отриманих нами наукових результатах.

Першим етапом профілактики дистресу плода у вагітних з COVID-19 рекомендовано преконцепційну підготовку з оцінкою соматичного стану (виявлення факторів ризику: ожиріння, цукровий діабет, гіпертензія т. ін.) з наданням рекомендацій щодо корекції способу життя, харчової поведінки, зниження рівня стресу, відмови від шкідливих звичок. Пояснення жінці ризиків захворювання на COVID-19 при вагітності, ефективності та безпечності вакцинації, проведення вакцинації.

Другим (основним) етапом є профілактика дистресу плода в динаміці з 6 компонентів:

1. Діагностика і моніторинг стану вагітної та плода з обов'язковою стратифікацією ризику за запропонованою нами схемою (критерії табл. 6.3).
2. Лікувальні заходи за клінічної симптоматики COVID-19 (антипіретична, антикоагулянтна, протизапальна терапія, за потреби – глюкокортикоїди).
3. Профілактика плацентарної недостатності (ангіопротектори, вітамінно-мінеральних комплекси, антиоксиданти).
4. Раннє виявлення дистресу плода (госпіталізація в акушерський стаціонар з готовністю до дострокового розродження).

5. Розродження - при ознаках страждання плода перевага надається індукованим пологам або кесаревому розтину (КР).
6. Психоемоційна підтримка (родина, психотерапевт).

З урахуванням стратифікованого ризику (низький, середній, високий) розроблена диференційована схема профілактики дистресу плода у вагітних з COVID-19, що базується на клінічних параметрах перебігу COVID-19, супутніх станах та показниках стану плода й плаценти, яка для зручності практичного застосування представлена у вигляді алгоритму.

Для оцінки ефективності запропонованої схеми профілактики дистресу плода обстежено 60 пацієнток, які хворіли на COVID-19 при вагітності, що були розподілені на групи. До основної групи (ОГЗ) включено 30 пацієнток, які захворіли на COVID-19 при вагітності, і подальше ведення яких проводилось за рекомендованою нами схемою профілактики дистресу плода. Групу порівняння (ГПЗ) склали 30 пацієнток з COVID-19, ведення вагітності у яких здійснювали згідно клінічних протоколів та рекомендацій МОЗ України. Проведена перевірка встановила, що сформовані групи були подібними (порівнюваними) за віком, соматичним та акушерсько-гінекологічним анамнезом, перебігом COVID-19.

Результатом проведених рекомендованих заходів було зниження в основній групі частоти ускладнень вагітності і пологів. Достовірно знизилась при статистично значимому ВШ частота плацентарної недостатності, що лежить в основі великих акушерських синдромів (16,7 % проти 46,7 % у групі порівняння ГПЗ, $p < 0.05$; ВШ = 0,23 ДІ 0,07-0,76). Відповідно статистично нижчою у групі ОГЗ була і частота ЗРП (3,3 % проти 20,0 %, $p < 0.05$) та прееклампсії (3,3 % проти 16,7 %, $p < 0.05$). Головним досягненням рекомендованої схеми профілактики, що відповідає поставленій меті дослідження, стало достовірне зниження при значимому ВШ частоти дистресу плода (6,7 % проти 30,0 % у групі ГПЗ, $p < 0.05$; ВШ = 0,17 ДІ 0,03-0,85).

На покращення психоемоційного стану вагітних в результаті проведення рекомендованих психологом психокорекційних заходів вказує зменшення частки жінок з розрахунковим індексом більше 12 балів за едінбургською шкалою післяпологової депресії EPDS: до лікування 10 (33,3 %) пацієнток, після – 4 (13,3 %, $p < 0,05$). У групі порівняння частка таких жінок достовірно не знизилась: до лікування 9 (30,0 %) пацієнток, після – 7 (23,3 %, $p > 0,05$).

Виявлені зміни лабораторних показників після проведеної профілактики дистресу плода свідчать про покращення умов розвитку плода. На зниження протромботичної напруженості системи гемостазу вказує нижча частка жінок з тромбоцитопенією та зниженим ПЧ. Найбільш показовим виявилось достовірне зниження при значимому ВШ частоти підвищення рівня D-димеру (3,3 % проти 26,0 % у групі ГПЗ $p < 0.05$; ВШ = 0,09, ДІ 0,01-0,82). Про зменшення ендотеліальних порушень може свідчити достовірна нижча в групі ОГЗ частка вагітних з підвищеним рівнем фактору фон Віллебранда (6,7 % проти 26,0 % у групі ГПЗ $p < 0.05$).

Зниження частоти дистресу плода обумовлене покращенням материнсько-плацентарно-плодового кровотоку в результаті рекомендованого догляду за вагітністю при COVID-19. Спостерігалось зниження відносно показників групи порівняння резистентності кровотоку в маткових артеріях та в артеріях пуповини. Реверсний кровотік в артеріях пуповини не спостерігався в групі ОГЗ, проте відмічений у 3 (10,0 %) пацієнток групи ГПЗ. На централізацію кровообігу у відповідь на гіпоксію вказує достовірно знижений в групі ГПЗ РІ в середній мозковій артерії плода та підвищений інтегральний показник стану плода CPR ($1,55 \pm 0,18$ проти $1,94 \pm 0,14$ у групі ОГЗ, $p < 0,05$). Прогностично небезпечне значення CPR нижче 5-го центиля за перцентильними графіками відмічено у 7 (23,3 %) пацієнток групи ГПЗ.

Про значно кращий стан плода при рекомендованому веденні вагітної свідчать і показники КТГ на відміно від змін у групі ГПЗ (зниження БЧСС,

збільшення тривалості ділянок монотонного ритму, амплітуди миттєвих осциляцій, кілька випадків «термінальних» типів кривих), чому відповідає і вища оцінка БПП ($8,76 \pm 0,21$ проти $6,32 \pm 0,30$ у групі ГПЗ, $p < 0,05$). Розподіл пацієнток згідно критеріїв Dawes/Redman також відображає кращий стан плода в результаті рекомендованої терапії: більше 4 балів отримали більше половини жінок у групі ОГЗ (56,7 %) і лише 5 (16,7 %) - у групі ГПЗ ($p < 0,05$) при статистично значимому ВШ=6,54 (ДІ 1,97-21,74). Виражені ознаки гіпоксії (від 3 до 3,5 балу) були у 30,0 % жінок групи ГПЗ проти 6,7 % у груп ОГЗ ($p < 0,05$) при статистично значимому ВШ=0,17 (ДІ 0,03-0,85). У 3 жінок в групі ГПЗ – тяжка гіпоксія (в групі ОГЗ – одна жінка), а у одному випадку – критичний стан плода (після рекомендованої терапії не відмічено).

Випадків перинатальної смерті у обстежених жінок, що перенесли COVID-19 при вагітності, не відмічено, народилось 60 живих дітей.

Рекомендована терапія забезпечила більш сприятливі умови розвитку плода, результатом чого став кращий стан дитини при народженні: у 86,7 % дітей групи ОГЗ не було діагностовано асфіксії при народженні, що достовірно перебільшує показник у групі ГПЗ (63,3 %, $p < 0,05$) при значимому ВШ = 3,76 (ДІ 1,04-13,65), причому у групі ОГЗ не відмічалась тяжка асфіксія, а у групі ГПЗ тяжку асфіксію виставляли у 10,0 % новонароджених. Відповідно до зниження частоти ЗРП та передчасних пологів після рекомендованої терапії у групі ОГЗ менша відносно групи ГПЗ частка дітей зі зниженою масою тіла при народженні: 6,7 % дітей народжені з масою тіла менше 2500 г проти 26,7 % ($p < 0,05$). Ознаки недоношеності мали 6,7 % новонароджених групи ОГЗ та 20,0 – групи ГПЗ ($p < 0,05$).

Порушення періоду ранньої неонатальної адаптації після рекомендованої профілактики дистресу плода у антенатальному періоді спостерігались у 23,3 % дітей, матері яких перенесли COVID-19 при вагітності, що достовірно нижче ніж у дітей групи ГПЗ (60,0 % $p < 0,05$) при значимому ВШ = 0,20 (ДІ 0,07-0,62). Серед

окремих проявів порушень неонатальної адаптації достовірно знижена при значимому ВШ частота респіраторного дистрес-синдрому та неврологічних розладів.

Отже, висока ефективність запропонованої удосконаленої системи профілактики дистресу плода у вагітних з COVID-19 дозволила на 23,3 % знизити частоту цього небезпечного ускладнення, а також інших ускладнень вагітності та пологів, порушень стану новонародженого та періоду ранньої неонатальної адаптації, дозволяє рекомендувати її для широкого впровадження в акушерсько-гінекологічну практику медичних закладів України.

ВИСНОВКИ

1. Дистрес плода (внутрішньоутробна гіпоксія) є одним із найпоширеніших ускладнень акушерства, зустрічається у 10 % усіх вагітностей, є найчастішою причиною перинатальних втрат (до 40 %) гіпоксично-ішемічної енцефалопатії новонароджених, церебрального паралічу та порушень в подальшому розвитку. Коронавірусна хвороба може спричинити серйозні ускладнення під час вагітності, зокрема плацентарну дисфункцію та дистрес плода. Проте відомості про вплив COVID-19 у матері на стан плода суперечливі, конкретні механізми не до кінця визначені, відсутня уніфікована система профілактики його порушень.

2. У пацієнток, хворих на COVID-19, спостерігається достовірне підвищення частоти ускладнень вагітності, пологів та порушення стану дітей при народженні. Так, у половини пацієнток відмічались ознаки плацентарної дисфункції (52,0 % проти 8,0 % у жінок без COVID-19, $p<0,05$), яка призвела до дистресу плода у 19,0 % випадків (проти 3,0 %, $p<0,05$). Дистрес плода часто сполучається з іншими ускладненнями гестаційного процесу та пологів, а також асоціюється з перинатальною смертністю (62,5 на 1000 народжених), порушенням стану новонароджених (асфіксія у 91,2 %, маса тіла менше 2500 г у 45,9 %, порушення періоду ранньої неонатальної адаптації у 83,3 %, найчастіше – неврологічні розлади у 58,3 %).

3. Дистрес плода при COVID-19, перенесеному протягом вагітності, асоціюється з напруженням гормональної функції плаценти (зниження рівня, прогестерону, естрадіолу та їх співвідношення в бік превалювання естрогенів). Про страждання плода свідчать суттєві порушення материнсько-плацентарно-плодового кровотоку: достовірне підвищення резистентності кровотоку в маткових артеріях та в артеріях пуповини, нульовий або реверсний кровотік в артеріях пуповини у 26,0 % пацієнток, зниження церебро-плацентарного

відношення (CPR), зміни КТГ та у 62,5 % жінок виражені ознаки гіпоксії за критеріями Dawes/Redman, у 22,5 % - тяжкої гіпоксії, а 4,0 % - критичний стан, що призвів до загибелі плода.

4. Порушення стану плода при COVID-19 формується в результаті плацентарної недостатності різного ступеня вираженості і розповсюдженості. Патоморфологічно в структурах плаценти – виражений набряк, дисмукоїдоз, крововиливи, виражені та розповсюджені дисциркуляторні розлади у вигляді зон ішемії та інфарктів, відкладання фібрину, ознаки тромбоутворення та васкуліту. На зміни місцевих імунних реакцій в плаценті вказує позитивна імуногістохімічна реакція зі збільшенням абсолютної кількості CD68+-клітин та Т-лімфоцитів (CD3) в різних ділянках плаценти. Вогнищева виражена експресія ACE2 імунними клітинами та ендотеліоцитами судин зі зниженим коефіцієнтом яскравості свідчить про можливий вплив вірусу SARS-Cov-2 на плаценту. При дистресі плода відмічається максимально виражена експресія до фактору фон Віллебранда ендотеліоцитами судин, що вказує на пошкодження ендотелію та схильність до тромботичних ускладнень.

5. Спостерігається генетико-епігенетична обумовленість дистресу плода при COVID-19 у жінки. Факторами ризику є носійство «короткого» варіанту 4a поліморфізму 4b/4a VNTR гена eNOS (ВШ = 5,44; ДІ 1,41-21,05, $p < 0,05$) та мутантного алелю G поліморфізму гену *ESR1* A351G (ВШ = 4,33; ДІ 1,15-16,32, $p < 0,05$), гіперметилування промоторної ділянки гена *ESR1* (ВШ = 5,57; ДІ 1,42-21,86, $p < 0,05$). Найвищу прогностичну значимість щодо прогнозування дистресу плода має комбінація «гіперметилування *ESR1*+G+4a» (ВШ = 10,23; ДІ 1,12-93,25, $p < 0,05$).

6. Алгоритм прогнозування дистресу плода при COVID-19 у вагітної включає 12 показників з відношенням шансів 3 і більше, які згруповані у 4 блоки (генетико-епігенетичні дослідження, тяжкість захворювання, соматична патологія, лабораторні дані), кожному показнику поставлена у відповідність певна кількість

балів. Для оцінки ризиків послідовно підраховується загальна кількість балів: високий ризик – 7 і більше, помірний – 3-6, низький – до 3 балів. Чутливість алгоритму 80,0 %, специфічність 66,7 %, точність – 70,0 %.

7. Застосування удосконаленої схеми ведення вагітної з COVID-19 з метою профілактики дистресу, яка включає оцінку ризику дистресу плода і стратифікований за ступенем ризику комплекс заходів спостереження та лікування, дозволяє статистично значимо знизити частоту дистресу плода до 6,7 % проти 30,0 % ($p < 0.05$; ВШ = 0,17 ДІ 0,03-0,85).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітні з COVID-19 мають високий ризик дистресу плода.
2. Для оцінки ступеня ризику рекомендовано підрахунок балів за факторами ризику: генетико-епігенетичні показники (поліморфізми генів ESR1 A351G та 4b/4a eNOS, гіперметилування ESR1), тяжкість захворювання за потребою і тривалістю кисневої терапії, соматична патології (ожиріння, серцево-судинна), лабораторні показники (підвищення рівня фактору фон Віллебранда, С-реактивного протеїну, прокальцитоніну, АСТ, Інтерлейкіну-6, Д-димеру). Високий ризик дистресу плода при сумі балів ≥ 7 , помірний – 3-6, низький – до 3 балів.
3. На I етапі профілактики дистресу плода у вагітних з COVID-19 рекомендовано преконцепційну підготовку з оцінкою соматичного стану (виявлення факторів ризику: ожиріння, цукровий діабет, гіпертензія т. ін.) та надання рекомендацій щодо корекції способу життя, харчової поведінки, відмови від шкідливих звичок, зниження рівня стресу, роз'яснення ризиків COVID-19 при вагітності, ефективності та безпечності вакцинації, проведення вакцинації.
4. На II етапі (COVID-19 при вагітності) рекомендовано 6 компонентів профілактики дистресу плода згідно стратифікованого ризику:
 - діагностика і моніторинг стану вагітної та плода з обов'язковою стратифікацією ризику;
 - лікувальні заходи за клінічної симптоматики COVID-19 (антипіретична, антикоагулянтна, протизапальна терапія, за потреби – глюкокортикоїди);
 - профілактика плацентарної недостатності (ангіопротектори, вітамінно-мінеральні комплекси, антиоксиданти);
 - раннє виявлення дистресу плода (госпіталізація в акушерський стаціонар з готовністю до дострокового розродження);
 - розродження - при ознаках страждання плода перевага надається індукованим пологам або кесаревому розтину (КР);
 - психоемоційна підтримка (родина, психотерапевт).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Вежновець, Т., Короткий, О., Орабіна, Т., Гур'янов, В., Геревич, Н., Говсєєв, Д., & Вдовиченко, Ю. (2024). Особливості організації перинатальної допомоги в Україні в умовах воєнного стану . *Репродуктивне здоров'я жінки*, (8), 9–16. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2024.320071>
2. Воробей Л. І. Сучасні аспекти діагностики дистресу плода у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом / Л. І. Воробей // Вісник проблем біології і медицини. - 2019. - Вип. 4(2). - С. 73-77. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2019_4\(2\)__15](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Vpbm_2019_4(2)__15).
3. Воробей Л.І., Фастовець О.П. Особливості впливу еволюції коронавірусної інфекції на перебіг вагітності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України, 2024. 2 (54): 5-8 [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(54\).2024.321576](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(54).2024.321576)
4. Воробей Л.І., Фастовець О.П. Особливості перебігу вагітності у жінок з коронавірусною хворобою Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2022. 2 (50): 10-16 DOI: 10.35278/2664-0767.2(50).2023.274973
5. Гайструк Н. А. та ін..Патогенетична роль дефіциту вітаміну D та імунозапальних порушень у розвитку дистресу плода у вагітних із хронічним багатоводдям. Запорозький медичинський журнал. 2019. 21 (5): 645-649. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2019_21_5_14.
6. Гайструк Н. А., М. В. Надєждін, Т. В. Супрунова Сучасні аспекти патогенезу дистресу плода у вагітних із гіпергомоцистеїнемією (огляд літератури) / Н. А. Гайструк // Досягнення біології та медицини. 2016. 1: 66-69. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/dbtm_2016_1_18.
7. Гладун , О. М. . (2024). Вплив російсько-української війни на демографічну ситуацію в Україні: Стенограма виступу на сесії Загальних зборів НАН України 24

- квітня 2024 р. *Visnik Nacional Noi Akademii Nauk Ukraini*, (5), 50–54.
<https://doi.org/10.15407/visn2024.05.050>
8. Дядик, О.О., Фастовець О.П. 2023. Перебіг вагітності, пологів, морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти у вагітних з коронавірусною хворобою COVID-19. *Медична інформатика та інженерія*. 2023. 3: 60–68. DOI:<https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2022.3.13378>.
 9. Жук СІ. Сумнівний стан плода – актуальна проблема сучасної акушерської практики. *Здоров'я України*. 2015; №12:15-16.
 10. Камінський В. В., Воробей Л. І., Гервасьок О. І., Ткачук Р. Р., Фастовець О. П. Основні аспекти діагностики та профілактики акушерської та перинатальної патології у вагітних з коронавірусною хворобою Covid-19. *Вістник проблем біології і медицини*. 2022, 4 (167), 151-159 DOI: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-151-159
 11. Камінський, В., Воробей, Л., Жданович, О., Корнієнко, С., Коломійченко, Т., & Фастовець, О. Клініко-генетичні детермінанти тяжкого перебігу COVID-19 у вагітних. *Репродуктивна ендокринологія*. 2022. 3(65). 38–43. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65.38-43>
 12. Кирильчук М. Є. Вроджена вада серця у вагітних – фактор ризику розвитку дистресу плода Лікарська справа. 2013. 5:31-38. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/LiSp_2013_5_8.
 13. Корнацька А. Г., М. А. Флаксемберг, Г. В. Чубей, О. В. Трохимович, Л. Є. Фіщук, Н. Л. Медведєва, З. І. Россоха. PROGINs (T2) варіант гена PGR може знижувати ESR1 залежний генетичний ризик розвитку лейоміоми матки. *World Med Biol* 2 (2021): 58–63. DOI: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-58-63
 14. Леміш Н. Ю. Фетоплацентарний комплекс і "великі акушерські синдроми. *Здоров'я жінки*. 2022. 6: 26-31. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2022_6_6.

- 15.Манасова, Г., Стасій, Я., & Шаповал, М. (2024). Критерії прогнозування ранньої неонатальної адаптації новонароджених у жінок, які перехворіли під час вагітності на COVID-19. Репродуктивна ендокринологія, (73), 51–58.
<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2024.73.51-58>
- 16.Мірошниченко Б. Камінний хрест на демографії. Скільки людей втратить Україна та як зупинити міграцію? Економічна правда. 2022. URL: <https://www.epravda.com.ua/publications/2022/06/24/688509> (дата звернення: 28.06.2022)
- 17.Міщенко В.П., Головатюк-Юзефпольська І.Л., Руденко І.З., та ін.. Особливості клінічного перебігу вагітності, пологів у жінок, що хворіли на COVID- 19 у різні терміни гестації. Зб наук пр. Ас ак-гін 2021 № 1(47) 39-47
- 18.Навчальний посібник з акушерства За редакцією д. м.н., професора І. Б. Венцківської, д. м.н., професора, В. П. Лакатоша, к. м.н., доцента Куща В. М. К., 2018. — РА-ГАРМОНІЯ — 210 с.
- 19.Нормальна вагітність. Клінічна настанова, заснована на доказах. МОЗ України https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022_1437_kn-normalna-vagitnist.pdf
- 20.Нормальна вагітність. Стандарти медичної допомоги. МОЗ України https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/08/2022_1437_smd_nv.pdf
- 21.Романенко Т. Г. , І. П. Мельничук Дистрес-синдром плода під час вагітності та пологів (клінічна лекція). Здоровье женщины. 2014. 9: 14-20. Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2014_9_3.
- 22.Романенко Т. Г.,Р. М. Міцода, Ю. Ю. Бобик, Н. Ю. Леміш Сучасний погляд на великі акушерські синдроми (Огляд іноземної літератури) Здоровье женщины. 2019. 2: С. 96-103. - Режим доступу: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2019_2_20.
- 23.У 2030 році нас буде 30 млн. Професорка Елла Лібанова розповідає, як війна й евакуація скоротять населення України – інтерв'ю НВ. НВ life. 2022. URL:

<https://life.nv.ua/ukr/socium/viyna-v-ukrajini-ta-evakuaciya-meshkanciv-skorotit-naselennya-do-30-mln-novini-ukrajini-50247390.html> (дата звернення: 29.06.2022).

- 24.Фіщук Л. Є., Горовенко Н. Г. Поліморфні варіанти гена ендотеліальної NO-синтази у жінок, хворих на рак молочної залози, в Україні Одеський медичний журнал 2013. 3(137) 53-56
- 25.Abedzadeh-Kalahroudi M, Sehat M, Vahedpour Z, Talebian P, Haghighi A. Clinical and obstetric characteristics of pregnant women with Covid-19: a case series study on 26 patients. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021;60(3):458–62.
- 26.Abel JDK, Dhanalakshmi S and Kumar R A comprehensive survey on signal processing and machine learning techniques for non-invasive fetal ECG extraction *Multimed. Tools Appl.* 2023, 82.1: 1373-1400.
- 27.Aden D, Zaheer S. Investigating the FLiRT variants of COVID-19: Is it an emerging concern? *Pathol Res Pract.* 2024 Oct;262:155542. doi: 10.1016/j.prp.2024.155542.
- 28.Adhikari EH, Moreno W, Zofkie AC, MacDonald L, McIntire DD, Collins RRJ, Spong CY. Pregnancy outcomes among women with and without severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 infection. *JAMA Netw open.* 2020;3(11):e2029256.
- 29.AhmedA, WilliamsDJ, CheedV, et al. Pravastatin for early-onset pre-eclampsia: a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *BJOG Int J Obstet Gy*2020;127:478–488.
- 30.Al Hashmi I, Khalaf A, Seshan V, et al. Maternal and neonatal outcomes of healthy pregnant women with COVID-19 Versus High-risk pregnant women: a Multi-center Case-Control Comparison Study. *Clin Nurs Res.* 2022;31(4):702–12.
- 31.Alipour Z, Samadi P, Eskandari N, et al. Relationship between coronavirus disease 2019 in pregnancy and maternal and fetal outcomes: retrospective analytical cohort study. *Midwifery.* 2021;102:103128.
- 32.Aljunaidy MM, Morton JS, Kirschenman R, et al. Maternal treatment with a placental-targeted antioxidant (MitoQ) impacts offspring cardiovascular function in a rat model of prenatal hypoxia. *Pharmacol Res.* 2018 Aug;134:332-342. doi: 10.1016/j.phrs.2018.05.006. Epub 2018 May 17. PMID: 29778808.

33. Allotey J, Stallings E, Bonet M, Yap M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical Res ed)*. 2020;370:m3320.
34. Al-Matary A, Almatari F, Al-Matary M, et al. Clinical outcomes of maternal and neonate with COVID-19 infection - multicenter study in Saudi Arabia. *J Infect Public Health*. 2021;14(6):702–8.
35. Antoun L, Taweel NE, Ahmed I, Patni S, Honest H. Maternal COVID-19 infection, clinical characteristics, pregnancy, and neonatal outcome: a prospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:559–62.
36. Aslam, H.M., Saleem, S., Afzal, R. et al. Risk factors of birth asphyxia. *Ital J Pediatr* 40, 94 (2014). <https://doi.org/10.1186/s13052-014-0094-2>
37. Bai J, Qi QR, Li Y, Day R, Makhoul J, Magness RR, Chen DB. Estrogen Receptors and Estrogen-Induced Uterine Vasodilation in Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 18;21(12):4349. doi: 10.3390/ijms21124349. PMID: 32570961; PMCID: PMC7352873.
38. Bakker P C and Van Geijn H P 2008 Uterine activity: Implications for the condition of the fetus *J. Perinat. Med*. 36 30–7
39. Barker DJ, Clark PM. Fetal undernutrition and disease in later life. *Rev Reprod*. 1997 May;2(2):105-12. doi: 10.1530/ror.0.0020105. PMID: 9414472.
40. Barkovich AJ, Truwit CL. Brain damage from perinatal asphyxia: correlation of MR findings with gestational age. *Am J Neuroradiol*. 1990;11:1087–96.
41. Barquero-Pérez Ó, Santiago-Mozos R, Lillo-Castellano JM, et al. Fetal Heart Rate Analysis for Automatic Detection of Perinatal Hypoxia Using Normalized Compression Distance and Machine Learning. *Front Physiol*. 2017 Feb 28;8:113. doi: 10.3389/fphys.2017.00113. PMID: 28293198; PMCID: PMC5329001.
42. Barreiro-Pérez M, Pastor Pueyo P, et al. Myocarditis related SARS-CoV-2 infection or vaccination: an expert consensus statement on its diagnosis and management. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2023 Jul;76(7):555-563. doi: 10.1016/j.rec.2023.01.011. Epub 2023 Mar 11. PMID: 36914023; PMCID: PMC10008093.

43. Belfort M A and Clark S L 2017 Computerised cardiotocography-study design hampers findings. *Lancet* 389 1674–6
44. Bellos I, Pandita A, Panza R. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;256:194–204.
45. Berezhna V.A., Gromova A.M., Mamontova T.V., et al Morphometric analysis of placental and ml/m² macrophages polarization in the detection of fetal growth restriction. *Світ медицини та біології.* 2021. 75(1):12-7.
46. Bezemer RE, Schoots MH, Timmer A, Scherjon SA, Erwich JJHM, van Goor H et al. Altered levels of decidual immune cell subsets in fetal growth restriction, stillbirth, and placental pathology. *Front Immunol.* 2020 Aug 20;11:1-14. doi: 10.3389/fimmu.2020.01898. eCollection 2020.
47. Binte Masud S, Zebeen F, Alam DW, et al. Adverse birth outcomes among pregnant women with and without COVID-19: a comparative study from Bangladesh. *J Prev Med Public Health = Yebang Uihakhoe Chi.* 2021;54(6):422–30.
48. Bowkalow S, Schleussner E, Kähler C, Schneider U, Lehmann T, Groten T. Pentaerythrityltetranitrate (PETN) improves utero- and feto-placental Doppler parameters in pregnancies with impaired utero-placental perfusion in mid-gestation - a secondary analysis of the PETN-pilot trial. *J Perinat Med.* 2018 Nov 27;46(9):1004-1009. doi: 10.1515/jpm-2017-0238. PMID: 29272253.
49. Broekhuizen M, van der Hoorn ML, Vadgama D, et al. Similar Spatial Expression of Immune-Related Proteins in SARS-CoV-2 Placentitis and Chronic Histiocytic Intervillositis. *Eur J Immunol.* 2025 Jan;55(1):e202451386. doi: 10.1002/eji.202451386.
50. Brownfoot FC, Hannan NJ, Cannon P, et al. Sulfasalazine reduces placental secretion of antiangiogenic factors, up-regulates the secretion of placental growth factor and rescues endothelial dysfunction. *EBioMedicine.* 2019 Mar;41:636-648. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.02.013.

- 51.Bruckmann EK, Velaphi S. Intrapartum Asphyxia and hypoxic ischaemic encephalopathy in a public hospital: incidence and predictors of poor outcome. *South Afr Med J*. 2015;105:298–303.
- 52.Camm EJ, Cross CM, Kane AD, Tarry-Adkins JL, Ozanne SE, Giussani DA. Maternal antioxidant treatment protects adult offspring against memory loss and hippocampal atrophy in a rodent model of developmental hypoxia. *FASEB J*. 2021 May;35(5):e21477. doi: 10.1096/fj.202002557RR. PMID: 33891326.
- 53.Carvajal J, Casanello P, Toso A, 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.
- 54.Chandrahara E 2017 Handbook of CTG Interpretation. From patterns to physiology (Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press) LCCN 2016047896
- 55.Chantalat E, Valera MC, Vaysse C, et al. Estrogen Receptors and Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 17;21(8):2815. doi: 10.3390/ijms21082815.
- 56.Charnock JC, Dilworth MR, Aplin JD, Sibley CP, Westwood M, Crocker IP. The impact of a human IGF-II analog ([Leu27]IGF-II) on fetal growth in a mouse model of fetal growth restriction. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016 Jan 1;310(1):E24-31. doi: 10.1152/ajpendo.00379.2015.
- 57.Chung Y, Kim EJ, Kim HS, Park KH, Baek JH, Kim J, Lee JY, Lee CS, Lim S, Kim SW, et al. Maternal and neonatal outcomes in pregnant women with Coronavirus Disease 2019 in Korea. *J Korean Med Sci*. 2022;37(41):e297.
- 58.Cindrova-Davies T. The therapeutic potential of antioxidants, ER chaperones, NO and H₂S donors, and statins for treatment of preeclampsia. *Front Pharmacol*. 2014 May 27;5:119. doi: 10.3389/fphar.2014.00119. PMID: 24904422; PMCID: PMC4034700.
- 59.CluverCA, HannanNJ, van PapendorpE, et al. Esomeprazole to treat women with preterm preeclampsia: a randomized placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*2018;219:388.e381–388.e317.

- 60.Colson A, Sonveaux P, Debiève F, Sferruzzi-Perri AN. Adaptations of the human placenta to hypoxia: opportunities for interventions in fetal growth restriction. *Hum Reprod Update*. 2021 Apr 21;27(3):531-569. doi: 10.1093/humupd/dmaa053.
- 61.Committee on Obstetric Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists (2005). ACOG Committee Opinion. Number 326, December 2005. Inappropriate use of the terms fetal distress and birth asphyxia. *Obstetrics and gynecology*, 106(6), 1469–1470. <https://doi.org/10.1097/00006250-200512000-00056>
- 62.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*. 2021;226(1):68–89.
- 63.Darby JRT, Mohd Dollah MHB, Regnault TRH, Williams MT, Morrison JL. Systematic review: Impact of resveratrol exposure during pregnancy on maternal and fetal outcomes in animal models of human pregnancy complications-Are we ready for the clinic? *Pharmacol Res*. 2019 Jun;144:264-278. doi: 10.1016/j.phrs.2019.04.020.
- 64.De Carolis M P, Salvi S, Bersani I, Lacerenza S, Romagnoli C and De Carolis S Fetal hypoxia secondary to severe maternal anemia as a causative link between blueberry muffin baby and erythroblastosis: a case report. 2016 *J. Med. Case Rep*. 10 1–5
- 65.Desforges M, Rogue A, Pearson N, et al. In Vitro Human Placental Studies to Support Adenovirus-Mediated VEGF-D Δ N Δ C Maternal Gene Therapy for the Treatment of Severe Early-Onset Fetal Growth Restriction. *Hum Gene Ther Clin Dev*. 2018 Mar;29(1):10-23. doi: 10.1089/humc.2017.090. Epub 2018 Mar 12. PMID: 29228803.
- 66.Di Girolamo R, Khalil A, Alameddine S, D'Angelo E, Galliani C, Matarrelli B, Buca D, Liberati M, Rizzo G, D'Antonio F. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2021;3(6):100468. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100468.
- 67.Díaz M, Bassols J, López-Bermejo A, Gómez-Roig MD, de Zegher F, Ibáñez L. Placental expression of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ): relation

to placental and fetal growth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):E1468-72. doi: 10.1210/jc.2012-1064. Epub 2012 Jun 11. PMID: 22689692.

68. Diels, S., Cuypers, B., Tvarijonaviciute, A., et al. A targeted multi-omics approach reveals paraoxonase-1 as a determinant of obesity-associated fatty liver disease. *Clin Epigenetics* 13.1 (2021): 158. DOI: 10.1186/s13148-021-01142-1
69. Dubey P, Reddy SY, Manuel S, Dwivedi AK. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;252:490–501.
70. Ducsay CA, Goyal R, Pearce WJ, Wilson S, Hu XQ, Zhang L. Gestational Hypoxia and Developmental Plasticity. *Physiol Rev.* 2018 Jul 1;98(3):1241-1334. doi: 10.1152/physrev.00043.2017. PMID: 29717932; PMCID: PMC6088145.
71. Dunk C, Kwan M, Hazan A, et al. Failure of decidualization and maternal immune tolerance underlies uterovascular resistance in intra uterine growth restriction. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019 Mar 20; 10:160. doi: 10.3389/fendo.2019.00160.
72. Durán-Carabali, L. E., Sanches, E. F., Reichert, L., & Netto, C. A. (2019). Enriched experience during pregnancy and lactation protects against motor impairments induced by neonatal hypoxia-ischemia. *Behavioural brain research*, 367, 189–193. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2019.03.048>
73. Ebrahimi N, Shahin S, Koolaji S, et al. Predicting Iran's achievement to sustainable development goal 3.2: a systematic analysis of neonatal mortality with scenario-based projections to 2030. *PLoS ONE.* 2023 April;18(4):e0283784.
74. Eddy AC, Bidwell GL 3rd, George EM. Pro-angiogenic therapeutics for preeclampsia. *Biol Sex Differ.* 2018 Aug 25;9(1):36. doi: 10.1186/s13293-018-0195-5.
75. Espino-Y-Sosa S, Martinez-Portilla RJ, Torres-Torres J et al. Novel ratio Soluble Fms-like tyrosine Kinase-1/Angiotensin-II (sFlt-1/ANGII) in pregnant women is Associated with critical illness in COVID-19. *Viruses.* 2021;13:1906.

- 76.Faraz S, Aftab N, Ammar A, Al Mulai I, Paulose L, Fernandes S. An insight on the maternal-fetal outcomes of critically ill pregnant women during the Second Wave of COVID-19. *Cureus*. 2022;14(1):e20998.
- 77.Farbood Z, Sabeti Aghabozorgi A, Nejatizadeh A, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms (- 922A > G, - 786 T > C, Intron 4 b/a VNTR and 894 G > T) and Essential Hypertension: An Association Study with Haplotypes Analysis. *Biochem Genet*. 2020 Aug;58(4):518-532. doi: 10.1007/s10528-020-09953-2.
- 78.Finsterer J. SARS-CoV-2 variant-related abnormalities detected by prenatal MRI: direct or indirect effects of the infection must be demonstrated. *Lancet Reg Health Eur*. 2023 Mar 16;28:100615. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100615.
- 79.Fishchuk L. Ye. Association of genotypes by polymorphic variant C-108T of *PON1* gene with the risk of developing breast cancer and hypertensive disease in women *Biopolym. Cell*. 2014; 30(4):310-313. <http://dx.doi.org/10.7124/bc.0008A6>
- 80.Fishchuk LE, Gorovenko NG. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in breast cancer patients. *Exp Oncol*. 2013 Jun;35(2):101-4. PMID: 23828384.
- 81.Fitzgerald B, O'Donoghue K, McEntagart N, et al. Fetal Deaths in Ireland Due to SARS-CoV-2 Placentitis Caused by SARS-CoV-2 Alpha. *Arch Pathol Lab Med*. 2022 May 1;146(5):529-537. doi: 10.5858/arpa.2021-0586-SA. PMID: 35020786.
- 82.Frey H A et al. 2018 An evaluation of fetal heart rate characteristics associated with neonatal encephalopathy: a case-control study *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol*. 125 1480–7
- 83.Ganguly E, Hula N, Spaans F, Cooke CM, Davidge ST. Placenta-targeted treatment strategies: An opportunity to impact fetal development and improve offspring health later in life. *Pharmacol Res*. 2020 Jul;157:104836. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104836.
- 84.Garabedian C, De Jonckheere J, Butruille L, Deruelle P, Storme L and Houfflin-Debarge V 2017 Understanding fetal physiology and second line monitoring during labor *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod*. 46 113–7

85. Garnier V, Traboulsi W, Salomon A, et al. PPAR γ controls pregnancy outcome through activation of EG-VEGF: new insights into the mechanism of placental development. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015 Aug 15;309(4):E357-69. doi: 10.1152/ajpendo.00093.2015. Epub 2015 Jun 16. PMID: 26081281.
86. Ghandehari S, Matusov Y, Pepkowitz S, et al. Progesterone in Addition to Standard of Care vs Standard of Care Alone in the Treatment of Men Hospitalized With Moderate to Severe COVID-19: A Randomized, Controlled Pilot Trial. *Chest.* 2021 Jul;160(1):74-84. doi: 10.1016/j.chest.2021.02.024.
87. Ghesquière L et al. 2019 Parasympathetic nervous system response to acidosis: evaluation in an experimental fetal sheep model *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 98 433–9
88. Giannopoulou I, Pagida MA, Briana DD, Panayotacopoulou MT. Perinatal hypoxia as a risk factor for psychopathology later in life: the role of dopamine and neurotrophins. *Hormones (Athens).* 2018 Mar;17(1):25-32. doi: 10.1007/s42000-018-0007-7.
89. Gibb D M F 2008 Sabaratnam Arulkumaran *Fetal Monitoring in Practice* 3rd edn (Oxford, UK: Butterworth-Heinemann/Elsevier) 1–250
<https://eu.elsevierhealth.com/fetal-monitoring-in-practice-9780702043482>
90. Giesbers S, Goh E, Kew T et al. Treatment of COVID-19 in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;267:120–8.
91. Gillam-Krakauer M, Shah M, Gowen Jr CW. Birth Asphyxia. [Updated 2024 Oct 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK430782/>
92. Giussani DA. 2016 The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms *J. Physiol.* 594 1215–30 .
93. Goldenberg RL, Harrison MS, McClure EM, Stillbirths. The Hidden Birth Asphyxia — US and Global perspectives. *Clin Perinatol.* 2016;43:439–53.
94. Golestanpour H, Bahrami R, Dastgheib SA, et al. A meta-analysis for association of eNOS VNTR 4b/a, -786 T > C and +894G > T polymorphisms with risk of recurrent

- pregnancy loss. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Nov;304(5):1135-1151. doi: 10.1007/s00404-021-06172-x. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34387724.
95. Gracia-Perez-Bonfils A and Chandraharan E 2017 *Physiology of Fetal Heart Rate Control and Types of Intrapartum Hypoxia Handbook of CTG Interpretation: From Patterns to Physiology* (Cambridge: Cambridge University Press) 13–25
 96. Gracia-Perez-Bonfils A, Martinez-Perez O, Llurba E, Chandraharan E. Fetal heart rate changes on the cardiotocograph trace secondary to maternal COVID-19 infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020 Sep;252:286-293. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.06.049.
 97. Gravett C, Eckert LO, Gravett MG, et al. Non-reassuring fetal status: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2016 Dec 1;34(49):6084-6092. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.03.043.
 98. Groom KM, David AL. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S829-S840. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.565.
 99. Guan SP, Seet RCS, Kennedy BK. Does eNOS derived nitric oxide protect the young from severe COVID-19 complications? *Ageing Res Rev.* 2020 Dec;64:101201. doi: 10.1016/j.arr.2020.101201.
 100. Gumusoglu, S. B., Chilukuri, A. S. S., Santillan, D. A., Santillan, M. K., & Stevens, H. E. Neurodevelopmental Outcomes of Prenatal Preeclampsia Exposure. *Trends in neurosciences,* 2020. 43(4), 253–268. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.02.003>
 101. Guo X, Semerci N, De Assis V, Kayisli UA, et al. Regulation of Proinflammatory Molecules and Tissue Factor by SARS-CoV-2 Spike Protein in Human Placental Cells: Implications for SARS-CoV-2 Pathogenesis in Pregnant Women. *Front Immunol.* 2022 Apr 7;13:876555. doi: 10.3389/fimmu.2022.876555.
 102. Gupta P, Kumar S, Sharma SS. SARS-CoV-2 prevalence and maternal-perinatal outcomes among pregnant women admitted for delivery: experience from COVID-19-

- dedicated maternity hospital in Jammu, Jammu and Kashmir (India). *J Med Virol.* 2021;93(9):5505–14.
103. Gurol-Urganci I, Jardine JE, Carroll F, et al. Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology*: 2021, 225(5):522.e521-522.e511.
 104. Hannan NJ, Brownfoot FC, Cannon P, et al. Resveratrol inhibits release of soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt-1) and soluble endoglin and improves vascular dysfunction - implications as a preeclampsia treatment. *Sci Rep.* 2017 May 12;7(1):1819. doi: 10.1038/s41598-017-01993-w.
 105. Heeralall C, Ibrahim UH, Lazarus L, Gathiram P, Mackraj I. The effects of COVID-19 on placental morphology. *Placenta.* 2023 Jul;138:88-96. doi: 10.1016/j.placenta.2023.05.009.
 106. Herrera EA, Krause B, Ebensperger G, et al. The placental pursuit for an adequate oxidant balance between the mother and the fetus. *Front Pharmacol.* 2014 Jun 24;5:149. doi: 10.3389/fphar.2014.00149. PMID: 25009498; PMCID: PMC4068002.
 107. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
 108. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized patients with COVID-19 – preliminary Report. 2020:2020.2006.2022.20137273.
 109. Hu J, Zhang J, Zhu B. Protective effect of metformin on a rat model of lipopolysaccharide-induced preeclampsia. *Fundam Clin Pharmacol.* 2019 Dec;33(6):649-658. doi: 10.1111/fcp.12501. Epub 2019 Aug 13. PMID: 31334867.
 110. Huang XQ, Li L, Chen QQ, Wei H and Hao ZF 2020 Intelligent antenatal fetal monitoring model based on adaptive neuro-fuzzy inference system through cardiotocography *Fuzzy Information and Engineering-2019* (Singapore: Springer) 1094 25–36

111. Husen MF, van der Meeren LE, Verdijk RM, et al. Unique Severe COVID-19 Placental Signature Independent of Severity of Clinical Maternal Symptoms. *Viruses*. 2021 Aug 23;13(8):1670. doi: 10.3390/v13081670.
112. Hussain NM, O'Halloran M, McDermott B, Elahi MA. Fetal monitoring technologies for the detection of intrapartum hypoxia - challenges and opportunities. *Biomed Phys Eng Express*. 2024 Jan 19;10(2). doi: 10.1088/2057-1976/ad17a6.
113. Ignatov P N and Lutomski J E 2016 Quantitative cardiotocography to improve fetal assessment during labour: a preliminary randomized controlled trial *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 205 91–7
114. Indra S, Chalak K, Das P, Mukhopadhyay A. Placenta a potential gateway of prenatal SARS-CoV-2 infection: A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024 Dec;303:123-131. doi: 10.1016/j.ejogrb.2024.10.027.
115. Inocencio IM, Polglase GR, Nitsos I, Miller SL, Allison BJ. Maternal sildenafil impairs the cardiovascular adaptations to chronic hypoxaemia in fetal sheep. *J Physiol*. 2020 Oct;598(19):4405-4419. doi: 10.1113/JP279248.
116. Ivanova M, Myroshnychenko M, Khara G, et al. Analysis of color properties of raster images of histological microspecimens: own research experience. *Med. perspekt.* 2022;27(1):9-15.
117. Ivert A, Lindblad Wollmann C, Pettersson K. A Case Series on Pregnant Patients with Mild Covid-19 Infection and Signs of Severe Placental Insufficiency. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2023 Mar 28;2023:2018551. doi: 10.1155/2023/2018551.
118. 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 Gynecology: Official J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(1):15–27.
119. Karimian M, Yaqubi S, Karimian Z. The eNOS-G894T genetic polymorphism and risk of preeclampsia: A case-control study, an updated meta-analysis, and a bioinformatic assay. *Cytokine*. 2023 Sep;169:156283. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156283.

120. Kayem G, Lecarpentier E, Deruelle P, et al. A snapshot of the Covid-19 pandemic among pregnant women in France. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2020;49(7):101826.
121. Khan DSA, Hamid LR, Ali A, et al. Differences in pregnancy and perinatal outcomes among symptomatic versus asymptomatic COVID-19-infected pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):801.
122. King A, Ndifon C, Lui S, et al. Tumor-homing peptides as tools for targeted delivery of payloads to the placenta. *Sci Adv*. 2016 May 6;2(5):e1600349. doi: 10.1126/sciadv.1600349. PMID: 27386551; PMCID: PMC4928982.
123. Kiyani AN, Khushdil A, Ehsan A. Perinatal factors leading to birth asphyxia among term newborns in a tertiary care hospital. *Iran J Pediatr*. 2014;24:637–42.
124. Kliegman RSGJ, Stanton BSN. *Nelson textbook of Pediatrics*. 21st edition. 2020.
125. Knight M, Bunch K, Vousden N, et al. Characteristics and outcomes of pregnant women admitted to hospital with confirmed SARS-CoV-2 infection in UK: national population based cohort study. *BMJ (Clinical Res ed)*. 2020;369:m2107.
126. Kumar H and Choi D K 2015 Hypoxia inducible factor pathway and physiological adaptation: a cell survival pathway? *Mediators Inflamm*. 2015 1–11
127. Kumar R, Yeni CM, Utami NA, et al. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and pregnancy-related conditions: Concerns, challenges, management and mitigation strategies-a narrative review. *J Infect Public Health*. 2021 Jul;14(7):863-875. doi: 10.1016/j.jiph.2021.04.005.
128. Lane SL, Dodson RB, Doyle AS, et al. Pharmacological activation of peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ) protects against hypoxia-associated fetal growth restriction. *FASEB J*. 2019 Aug;33(8):8999-9007. doi: 10.1096/fj.201900214R.
129. Lawn J.E., Blencowe H., Oza S., et al. Every Newborn: progress, priorities, and potential beyond survival. *Lancet (London, England)*. 2014; 384(9938):189–205.
130. Lawn JE, Ohuma EO, Bradley E, et al. Small babies, big risks: global estimates of prevalence and mortality for vulnerable newborns to accelerate change and improve

- counting. *Lancet*. 2023 May 20;401(10389):1707-1719. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00522-6. Epub 2023 May 8. PMID: 37167989.
131. Li G, Ma L, Lin L, Wang YL, Yang H. The intervention effect of aspirin on a lipopolysaccharide-induced preeclampsia-like mouse model by inhibiting the nuclear factor- κ B pathway. *Biol Reprod*. 2018 Aug 1;99(2):422-432. doi: 10.1093/biolre/iroy025. PMID: 29718107.
 132. Li M, Schifanella L, Larsen PA. Alu retrotransposons and COVID-19 susceptibility and morbidity. *Hum Genomics*. 2021 Jan 4;15(1):2. doi: 10.1186/s40246-020-00299-9. PMID: 33390179; PMCID: PMC7779329.
 133. Li X, Lin Y, Zhang R. Associations between endothelial nitric oxidesynthase gene polymorphisms and the risk of coronary artery disease:A systematic review and meta-analysis of 132 case-control studies. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26:160–170. doi:10.1177/2047487318780748
 134. Linehan L, O'Donoghue K, Dineen S, White J, Higgins JR, Fitzgerald B. SARS-CoV-2 placentitis: An uncommon complication of maternal COVID-19. *Placenta*. 2021 Jan 15;104:261-266. doi: 10.1016/j.placenta.2021.01.012.
 135. Mamo SA, Teshome GS, Tesfaye T, Goshu AT. Perinatal asphyxia and associated factors among neonates admitted to a specialized public hospital in South Central Ethiopia: A retrospective cross-sectional study. *PLoS One*. 2022 Jan 13;17(1):e0262619. doi: 10.1371/journal.pone.0262619. PMID: 35025979; PMCID: PMC8758104.
 136. Mandalà M. Influence of Estrogens on Uterine Vascular Adaptation in Normal and Preeclamptic Pregnancies. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 8;21(7):2592. doi: 10.3390/ijms21072592. PMID: 32276444; PMCID: PMC7177259.
 137. Mastrolia SA, Novack L, Thachil J, et al. LMWH in the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction in women without thrombophilia. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost*. 2016 Oct 28;116(5):868-878. doi: 10.1160/TH16-02-0169. Epub 2016 Jul 21. PMID: 27440387.

138. Mengesha HG, Sahle BW. Cause of neonatal deaths in Northern Ethiopia: a prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2017;17:62.
139. Mirsky EL, Mastronardi AM, Paudel AM, Young ML, Zite NB, Maples JM. Comparison of the prevalence of gestational diabetes Pre-COVID-19 pandemic Versus during COVID-19 [A196]. Volume 139. *Obstetrics & Gynecology*; 2022. pp. S57–57.
140. Mullins E, Hudak ML, Banerjee J, et al. Pregnancy and neonatal outcomes of COVID-19: coreporting of common outcomes from PAN-COVID and AAP-SONPM registries. *Ultrasound Obstet Gynecology: Official J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(4):573–81.
141. Myroshnychenko M, Gaponova L, Kapustnyk N, et al. Morphological Features of Local Immune Reactions in Placentas in Women Who Had COVID-19 Disease in Early Gestation. *Medicina (Riga, Latvia)* 2022;58(1):85.
142. Nawathe A, David AL. Prophylaxis and treatment of foetal growth restriction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 May;49:66-78. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2018.02.007. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29656983.
143. Nuzzo AM, Camm EJ, Sferruzzi-Perri AN, et al. Placental Adaptation to Early-Onset Hypoxic Pregnancy and Mitochondria-Targeted Antioxidant Therapy in a Rodent Model. *Am J Pathol*. 2018 Dec;188(12):2704-2716. doi: 10.1016/j.ajpath.2018.07.027.
144. Ohta, H., Kaga, M., Li, H., Sakai, H., Okamura, K., & Yaegashi, N. Potential new non-invasive therapy using artificial oxygen carriers for pre-eclampsia. *Journal of functional biomaterials*, 2017. 8(3), 32. Sferruzzi-Perri AN. Regulating needs: Exploring the role of insulin-like growth factor-2 signalling in materno-fetal resource allocation. *Placenta*. 2018 Apr;64 Suppl 1:S16-S22. doi: 10.1016/j.placenta.2018.01.005.
145. Omo-Aghoja L 2014 Maternal and fetal acid-base chemistry: a major determinant of perinatal outcome *Ann. Med. Health Sci. Res*. 4 8–17
146. Oncel MY, Akın IM, Kanburoglu MK, et al. A multicenter study on epidemiological and clinical characteristics of 125 newborns born to women infected with COVID-19 by Turkish neonatal society. *Eur J Pediatrics*. 2021;180(3):733–42.

147. Onda K, Tong S, Beard S, et al. Proton Pump Inhibitors Decrease Soluble fms-Like Tyrosine Kinase-1 and Soluble Endoglin Secretion, Decrease Hypertension, and Rescue Endothelial Dysfunction. *Hypertension*. 2017 Mar;69(3):457-468. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08408.
148. Onda K, Tong S, Nakahara A, et al. Sofalcone upregulates the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2/heme oxygenase-1 pathway, reduces soluble fms-like tyrosine kinase-1, and quenches endothelial dysfunction: potential therapeutic for preeclampsia. *Hypertension*. 2015 Apr;65(4):855-62. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04781. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25667213.
149. Paliychuk OV, Polishchuk LZ, Rossokha ZI, Chekhun VF. Molecular-genetic models for prognosis of development of tumors of reproductive system in women with family history of cancer. *Exp Oncol*. 2018 Mar;40(1):59-67. PMID: 29600986.
150. Palmer KR, Mockler JC, Davies-Tuck ML, et al. Protect-me: a parallel-group, triple blinded, placebo-controlled randomised clinical trial protocol assessing antenatal maternal melatonin supplementation for fetal neuroprotection in early-onset fetal growth restriction. *BMJ Open*. 2019 Jun 22;9(6):e028243. doi: 10.1136/bmjopen-2018-028243.
151. Papapanou M, Papaioannou M, Petta A, Routsis E, Farmaki M, Vlahos N, Siristatidis C. Maternal and neonatal characteristics and outcomes of COVID-19 in pregnancy: an overview of systematic reviews. *Int J Environ Res Public Health* 2021, 18(2).
152. Pati A, Mahto H, Padhi S, Panda AK. ACE deletion allele is associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and mortality rate: An epidemiological study in the Asian population. *Clin Chim Acta*. 2020 Nov;510:455-458. doi: 10.1016/j.cca.2020.08.008.
153. Piekos SN, Roper RT, Hwang YM, Sorensen T, Price ND, Hood L, Hadlock JJ. The effect of maternal SARS-CoV-2 infection timing on birth outcomes: a retrospective multicentre cohort study. *Lancet Digit Health*. 2022;4(2):e95–104.

154. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, et al. Clinical course of severe and critical coronavirus disease 2019 in hospitalized pregnancies: a United States cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020;2(3):100134.
155. Piešová, M., & Mach, M. (2020). Impact of perinatal hypoxia on the developing brain. *Physiological research*, 69(2), 199–213. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934198>
156. Pinas A and Chandraharan E Continuous cardiotocography during labour: analysis, classification and management *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol*. 2016 30 33–47
157. Pirjani R, Hosseini R, Soori T, Rabiei M, Hosseini L, Abiri A, Moini A, Shizarpour A, Razani G, Sepidarkish M. Maternal and neonatal outcomes in COVID-19 infected pregnancies: a prospective cohort study. *J Travel Med* 2020, 27(7).
158. Popescu MR, Panaitescu AM, Pavel B, Zagrean L, Peltecu G, Zagrean AM. Getting an early start in understanding Perinatal Asphyxia Impact on the Cardiovascular System. *Front Pead*. 2020;8:68.
159. Poston L, Igosheva N, Mistry HD, et al. Role of oxidative stress and antioxidant supplementation in pregnancy disorders. *Am J Clin Nutr*. 2011 Dec;94(6 Suppl):1980S-1985S. doi: 10.3945/ajcn.110.001156. Epub 2011 May 25. PMID: 21613560.
160. Prior T and Kumar S 2015 Expert review - identification of intrapartum fetal compromise *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 190 1–6
161. Rabi Y, Kowal D and Ambalavanan N 2017 *Blood Gases: Technical Aspects and Interpretation* 6th edn (Elsevier Inc)
162. Renshall LJ, Morgan HL, Moens H, et al. Melatonin Increases Fetal Weight in Wild-Type Mice but Not in Mouse Models of Fetal Growth Restriction. *Front Physiol*. 2018 Aug 15;9:1141. doi: 10.3389/fphys.2018.01141.
163. Roberts RM, Green JA, Schulz LC. The evolution of the placenta. *Reproduction*. 2016 Nov;152(5):R179-89. doi: 10.1530/REP-16-0325.

164. Rodger MA, Gris JC, de Vries JIP, et al. Low-molecular-weight heparin and recurrent placenta-mediated pregnancy complications: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2016 Nov 26;388(10060):2629-2641. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31139-4. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27720497.
165. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2017 Aug 17;377(7):613-622. doi: 10.1056/NEJMoa1704559. Epub 2017 Jun 28. PMID: 28657417.
166. Roy C W, Van Amerom J F P, Marini D, Seed M and Macgowan C K 2019 Fetal Cardiac MRI: A Review of Technical Advancements *Top. Magn. Reson. Imaging*. 28 235–44
167. Schoenmakers S, Snijder P, Verdijk RM. et al.. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Placental Infection and Inflammation Leading to Fetal Distress and Neonatal Multi-Organ Failure in an Asymptomatic Woman. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2021 May 28;10(5):556-561. doi: 10.1093/jpids/piaa153.
168. Schwartz DA, Avvad-Portari E, Babál P, et al. Placental Tissue Destruction and Insufficiency From COVID-19 Causes Stillbirth and Neonatal Death From Hypoxic-Ischemic Injury. *Arch Pathol Lab Med*. 2022 Jun 1;146(6):660-676. doi: 10.5858/arpa.2022-0029-SA. PMID: 35142798.
169. Seasely AR, Blanchard CT, Arora N, et al. Maternal and Perinatal Outcomes Associated With the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Delta (B.1.617.2) Variant. *Obstet Gynecol*. 2021 Dec 1;138(6):842-844. doi: 10.1097/AOG.0000000000004607. PMID: 34592747; PMCID: PMC10360923.
170. Sferruzzi-Perri AN. Regulating needs: Exploring the role of insulin-like growth factor-2 signalling in materno-fetal resource allocation. *Placenta*. 2018 Apr;64 Suppl 1:S16-S22. doi: 10.1016/j.placenta.2018.01.005. Epub 2018 Jan 11. PMID: 29352601.
171. Sharrow D, Hug L, You D, Alkema L, Black R, Cousens S, et al. Global, regional, and national trends in under-5 mortality between 1990 and 2019 with scenario-based

projections until 2030: a systematic analysis by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. *Lancet Glob Heal*. 2022;10:e195–206.

172. Shi, Qiman et al. Criminal of Adverse Pregnant Outcomes: A Perspective From Thyroid Hormone Disturbance Caused by SARS-CoV-2. *Frontiers in cellular and infection microbiology* 2022. 11: 791654. 3 doi:10.3389/fcimb.2021.791654
173. Silvestro S, Calcaterra V, Pelizzo G, Bramanti P, Mazzon E. Prenatal Hypoxia and Placental Oxidative Stress: Insights from Animal Models to Clinical Evidences. *Antioxidants (Basel)*. 2020 May 12;9(5):414. doi: 10.3390/antiox9050414.
174. Soares M J, Iqbal K and Kozai K 2017 Hypoxia and Placental Development Birth Defects Res. 109 1309–29
175. Stenton S, McPartland J, Shukla R, et al. SARS-COV2 placentitis and pregnancy outcome: A multicentre experience during the Alpha and early Delta waves of coronavirus pandemic in England. *EClinicalMedicine*. 2022 May;47:101389. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101389.
176. Stylianou N, Sebina I, Matigian N, et al. Whole transcriptome profiling of placental pathobiology in SARS-CoV-2 pregnancies identifies placental dysfunction signatures. *Clin Transl Immunology*. 2024 Feb 6;13(2):e1488. doi: 10.1002/cti2.1488.
177. Su MT, Wang CY, Tsai PY, Chen TY, Tsai HL, Kuo PL. Aspirin enhances trophoblast invasion and represses soluble fms-like tyrosine kinase 1 production: a putative mechanism for preventing preeclampsia. *J Hypertens*. 2019 Dec;37(12):2461-2469. doi: 10.1097/HJH.0000000000002185. PMID: 31335509.
178. Tachibana R, Umekawa T, Yoshikawa K, et al. Tadalafil treatment in mice for preeclampsia with fetal growth restriction has neuro-benefic effects in offspring through modulating prenatal hypoxic conditions. *Sci Rep*. 2019 Jan 18;9(1):234. doi: 10.1038/s41598-018-36084-x. PMID: 30659198; PMCID: PMC6338749.
179. Tang Y, Chen L, Han T, Hu C, Li P, Tang J, Li A, Peng X, Zhang J. The impact of acute and prior SARS-CoV-2 infection on maternal and neonatal outcomes in

- pregnant women: a single-center retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025 Feb 18;25(1):181. doi: 10.1186/s12884-025-07301-z.
180. Thadhani R, Hagmann H, Schaarschmidt W, et al. Removal of Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase-1 by Dextran Sulfate Apheresis in Preeclampsia. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Mar;27(3):903-13. doi: 10.1681/ASN.2015020157. Epub 2015 Sep 24. PMID: 26405111; PMCID: PMC4769204.
 181. Thakur S, Sharma V, Kaur D, Purkait P. Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Insertion/Deletion (I/D) Polymorphism as a Conjoint Regulator of Coagulation, Fibrinolytic, and RAAS Pathway in Infertility and Associated Pregnancy Complications. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2022 Nov 29;2022:1695769. doi: 10.1155/2022/1695769. PMID: 36532100; PMCID: PMC9726265.
 182. Torbenson V E et al. 2017 Intrapartum factors associated with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy: A case-controlled study *BMC Pregnancy Childbirth* 17 1–7
 183. Turner J M, Mitchell M D and Kumar S S 2020 Jan The physiology of intrapartum fetal compromise at term *Am. J. Obstet. Gynecol.* 222 17–26
 184. Ugwumadu A 2013 Understanding cardiotocographic patterns associated with intrapartum fetal hypoxia and neurologic injury. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 27 509–36
 185. UNICEF Report P. Committing to Child Survival: A Promise Renewed Progress Report 2014. 2014.
 186. Uzianbaeva L, Yan Y, Joshi T, Yin N, Hsu CD, Hernandez-Andrade E, Mehrmohammadi M. Methods for Monitoring Risk of Hypoxic Damage in Fetal and Neonatal Brains: A Review. *Fetal Diagn Ther.* 2022;49(1-2):1-24. doi: 10.1159/000520987. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34872080; PMCID: PMC8983560.
 187. Vaka VR, McMaster KM, Cunningham MW Jr, et al. Role of Mitochondrial Dysfunction and Reactive Oxygen Species in Mediating Hypertension in the Reduced Uterine Perfusion Pressure Rat Model of Preeclampsia. *Hypertension*. 2018 Sep;72(3):703-711. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11290.

188. Vorobey Ludmila, Gervazyuk Olga, Fastovec Alexandra. (2022) Obstetrics and Perinatal Complications in Pregnant Women with Chorioamnionitis. World Science. 3(75). doi:10.31435/rsglobal_ws/30042022/7802.
189. Wang B, Zeng H, Liu J, Sun M. Effects of Prenatal Hypoxia on Nervous System Development and Related Diseases. *Front Neurosci.* 2021 Oct 25;15:755554. doi: 10.3389/fnins.2021.755554. PMID: 34759794; PMCID: PMC8573102.
190. Wang H, Li N, Sun C, Guo X, et al. The association between pregnancy and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2022;56:188–95.
191. Watkins JC, Torous VF, Roberts DJ. Defining Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Placentitis. *Arch Pathol Lab Med.* 2021 Nov 1;145(11):1341-1349. doi: 10.5858/arpa.2021-0246-SA. PMID: 34338723.
192. Whitehead C L and Tong S 2014 Measuring hypoxia-induced RNA in maternal blood: a new way to identify critically hypoxic fetuses in utero? *Expert Rev. Mol. Diagn.* 14 509–11
193. Winer N, Branger B, Azria E, et al. L-Arginine treatment for severe vascular fetal intrauterine growth restriction: a randomized double-blind controlled trial. *Clin Nutr.* 2009 Jun;28(3):243-8. doi: 10.1016/j.clnu.2009.03.007.
194. World Health Organization. Guidelines on basic newborn resuscitation. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241503693>. Accessed 21 Nov 2024.
195. Xu, K., Sun, W., Yang, S. et al. The impact of COVID-19 infections on pregnancy outcomes in women. *BMC Pregnancy Childbirth* 2024; 24(1), 562. <https://doi.org/10.1186/s12884-024-06767-7>
196. Yan J, Guo J, Fan C, et al. Coronavirus disease 2019 in pregnant women: a report based on 116 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(1):111e. 1-111.e14.
197. Yang R, Mei H, Zheng T, Fu Q, et al. Pregnant women with COVID-19 and risk of adverse birth outcomes and maternal-fetal vertical transmission: a population-based cohort study in Wuhan, China. *BMC Med.* 2020;18(1):330.

198. Yinon Y, Ben Meir E, Margolis L, Lipitz S, Schiff E, Mazaki-Tovi S, Simchen MJ. Low molecular weight heparin therapy during pregnancy is associated with elevated circulatory levels of placental growth factor. *Placenta*. 2015 Feb;36(2):121-4. doi: 10.1016/j.placenta.2014.12.008. Epub 2014 Dec 20. PMID: 25555501.
199. Zhang Y-H, He M, Wang Y, Liao A-H. Modulators of the Balance between M1 and M2 Macrophages during Pregnancy. *Front Immunol*. 2017 Feb 9;8:120. doi: 10.3389/fimmu.2017.00120
200. Zhang, Y., Zhao, H. J., Xia, X. R., et al. Hypoxia-induced and HIF1 α -VEGF-mediated tight junction dysfunction in choriocarcinoma cells: Implications for preeclampsia. *Clinica Chimica Acta*, 2019. 489: 203-211.
201. Zhao G, Cai Y, Liu J, Meng T. Association between the estrogen receptor α gene polymorphisms rs2234693 and rs9340799 and severe and mild pre-eclampsia: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2019;39(2):BSR20181548. doi: 10.1042/BSR20181548.
202. Zheng H, Cao JJ. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism and Severe Lung Injury in Patients with Coronavirus Disease 2019. *Am J Pathol*. 2020 Oct;190(10):2013-2017. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.07.009.
203. Zochio GP, Possomato-VieiraJS, ChiminiJS, da SilvaMLS, CaD-J. Effects of fast versus slow-releasing hydrogen sulfide donors in hypertension in pregnancy and fetoplacental growth restriction. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2019;392:1561–1568

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Камінський, В., Воробей, Л., Жданович, О., Корнієнко, С., Коломійченко, Т., & Фастовець, О. Клініко-генетичні детермінанти тяжкого перебігу COVID-19 у вагітних. Репродуктивна ендокринологія. 2022. 3(65). 38–43. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65.38-43> *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*

2. Воробей Л.І., Фастовець О.П. Особливості перебігу вагітності у жінок з коронавірусною хворобою Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2022. 2 (50): 10-16 DOI: 10.35278/2664-0767.2(50).2023.274973 *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*

3. Камінський В. В., Воробей Л. І., Гервазюк О. І., Ткачук Р. Р., Фастовець О. П. Основні аспекти діагностики та профілактики акушерської та перинатальної патології у вагітних з коронавірусною хворобою Covid-19. Вістник проблем біології і медицини. 2022, 4 (167), 151-159 DOI: 10.29254/2077-4214-2022-4-167-151-159 *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*

4. Воробей Л.І., Фастовець О.П. Особливості впливу еволюції коронавірусної інфекції на перебіг вагітності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України, 2024. 2 (54): 5-8 [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(54\).2024.321576](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(54).2024.321576) *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*

5. Дядик, О.О., Фастовець О.П. 2023. Перебіг вагітності, пологів, морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти у вагітних з коронавірусною хворобою COVID-19. Медична інформатика та інженерія. 2023. 3: 60–68. DOI:<https://doi.org/10.11603/mie.1996-1960.2022.3.13378>. *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*

6. Воробей Л. І., Гервазюк О. І., Фастовець О. П. Акушерські та перинатальні ускладнення у вагітних з хоріоамніонітом. World Science. 2022. 3(75). doi:[10.31435/rsglobal_ws/30042022/7802](https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30042022/7802). *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*

7. Kaminsky V., Kolomiichenko T., Vorobei L., Zhdanovych O., Fastovets O. Some genetic aspects of covid-19 severe course in pregnant women. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology, 2024. Volume 293, 50 *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка тез доповіді).*

Додаток Б

Відомості про апробацію результатів дисертаційного дослідження

Основні положення та результати роботи були представлені та обговорені на наукових форумах, пленумах і науково-практичних конференціях:

1. Міждисциплінарний науковий конгрес з міжнародною участю «Невідкладні стани та анестезіологічне забезпечення в акушерстві, гінекології та перинатології» (11 - 12 листопада 2021 р. м.Київ) *(форма участі – усна доповідь)*.
2. Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичн конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27-28 жовтня 2022 р., Київ) *(форма участі – усна доповідь)*.
3. Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та науково–практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: сьогодення та перспективи» (5-6.10.2023 Ужгород) *(форма участі – усна доповідь)*.
4. II міждисциплінарна науково-практична конференція з міжнародною участю «Читання імені професора Олександра Зелінського. Перинатальна і репродуктивна медицина в фокусі 4п концепції системи охорони здоров'я» (28-29.04.2023 р., м.Одеса) *(форма участі – усна доповідь)*.
5. 28-й конгрес Європейської Ради та Коледжу з Акушерства та Гінекології EBCOG (18-20 травня 2023, м.Краків, Польща) *(форма участі – усна доповідь і тези)*.
6. Всесвітній конгрес FIGO (9-13 жовтня 2023 р., м.Париж, Франція) *(форма участі – усна доповідь)*.