ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА COVID-АССОЦИИРОВАННОЙ ПСЕВДОПРЕЭКЛАМПСИИ И ИСТИННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ У БЕРЕМЕННЫХ: РОЛЬ ОТНОШЕНИЯ sFlt-1/PlGF В УСЛОВИЯХ ВЫСОКОГОРЬЯ

Майрамкан Керималы кызы – к.м.н., доцент, докторант
Узаков Орозали Жаанбаевич – д.м.н., профессор, проректор
Международная высшая школа медицины (Бишкек, Кыргызстан)
Ахмаджонова Гулноза Муродовна – д.м.н., доцент
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)

Аннотация. Введение. *Преэклампсия (ПЭ) остаётся одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всём мире. Пандемия COVID-19 привнесла новую диагностическую проблему: клинические проявления тяжёлой коронавирусной инфекции у беременных могут имитировать преэклампсию, и, наоборот, ПЭ может маскироваться под COVID-19. В условиях высокогорья хроническая гипобарическая гипоксия дополнительно модифицирует эндотелиальную дисфункцию, усложняя дифференциальную диагностику. Ключевую роль в разграничении этих состояний играют ангиогенные факторы — растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) и плацентарный фактор роста (PlGF), а также их соотношение.*

Цель. *Оценить диагностическую ценность отношения sFlt-1/PlGF для дифференциации истинной преэклампсии и COVID-ассоциированной псевдопреэклампсии у беременных с COVID-19, проживающих в высокогорье (>2500 м) и низкогорье (<800 м), и разработать регионально-адаптированный диагностический алгоритм.*

Материалы и методы. *В проспективное многоцентровое когортное исследование включены 600 беременных с лабораторно подтверждённым COVID-19. Пациентки стратифицированы по высоте проживания (высокогорье, n=252; низкогорье, n=348) и по трём фенотипам: воспалительно-цитокиновый (n=250), эндотелиально-коагуляционный (n=180) и гипоксически-адаптивный (n=170). В сыворотке крови определяли концентрации sFlt-1 и PlGF методом хемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics), вычисляли их отношение. Проведён ROC-анализ для определения оптимальных пороговых значений. Статистическую обработку выполняли с использованием ANOVA, t-критерия Стьюдента, ROC-анализа с расчётом AUC, чувствительности и специфичности.*

Результаты. *В общей когорте отношение sFlt-1/PlGF было максимальным при эндотелиально-коагуляционном фенотипе (103,59±3,918), значительно превышая показатели при воспалительно-цитокиновом (39,18±1,286) и гипоксически-адаптивном (48,24±2,662) фенотипах (p<0,001 для всех парных сравнений). В группе высокогорья отношение sFlt-1/PlGF было значимо выше, чем в низкогорье, особенно при эндотелиально-коагуляционном фенотипе (146,2±7,6 против 73,34±3,63; p<0,001). ROC-анализ показал, что пороговое значение >85 демонстрирует чувствительность 89% и специфичность 92% (AUC 0,94; 95% ДИ 0,91–0,97) для диагностики истинной ПЭ, а порог <38 позволяет исключить ПЭ с отрицательной прогностической ценностью 97%. Применение отношения позволило избежать необоснованного досрочного родоразрешения у 62% беременных с гипертензией на фоне COVID-19 в высокогорье.*

Заключение. *Отношение sFlt-1/PlGF является высокоинформативным инструментом дифференциальной диагностики, особенно в условиях высокогорья. Предложенный алгоритм с порогами <38, 38–85 и >85 позволяет оптимизировать акушерскую тактику, снизить частоту необоснованных преждевременных родов на 34% и улучшить перинатальные исходы. Внедрение данного подхода в клиническую практику горных регионов Центральной Азии рекомендуется в качестве стандарта ведения беременных с COVID-19 и артериальной гипертензией.*

Ключевые слова: *COVID-19, беременность, преэклампсия, псевдопреэклампсия, sFlt-1/PlGF, высокогорье, дифференциальная диагностика, ангиогенные факторы, эндотелиальная дисфункция, гипертензия беременных.*

ҲОМИЛАДОРЛАРДА COVID БИЛАН БОҒЛИҚ СОХТА ПРЕЭКЛАМПСИЯ ВА ҲАҚИҚИЙ ПРЕЭКЛАМПСИЯНИНГ ТАҚҚОСЛОВ ТАШХИСИ: БАЛАНД ТОҒ ШАРОИТЛАРИДА sFlt-1/PlGF НИСБАТИНИНГ ЎРНИ

Майрамкан Керималы кызы – т.ф.н., доцент, докторант
Халқаро олий тиббиёт мактаби (Бишкек, Қирғизистон)
Узоқов Орозали Жаанбаевич – т.ф.д., профессор, проректор
Аҳмаджонова Гулноза Муродовна – т.ф.д., доцент
Андижон давлат тиббиёт институти (Андижон, Ўзбекистон)

Аннотация. Кириш. *Преэклампсия (ПЭ) бутун дунёда оналар ва перинатал касалланиш ва ўлимнинг етакчи сабабларидан бири бўлиб қолмоқда. COVID-19 пандемияси янги диагностика муаммосини келтириб чиқарди: ҳомиладор аёлларда оғир коронавирус инфекциясининг клиник кўринишлари преэклампсияни тақлид қилиши ва аксинча, ПЭ COVID-19 ниқоби остида яширинган бўлиши мумкин. Баланд тоғ шароитида сурункали гипобарик гипоксия эндотелиал дисфункцияни янада ўзгартириб, қиёсий ташхисни мураккаблаштиради. Бу ҳолатларни фарқлашда ангиоген омиллар - эрийдиган фмс типидаги тирозинкиназа 1 (sFlt 1) ва йўлдош ўсиш омили (PlGF) ҳамда уларнинг нисбати ҳал қилувчи аҳамиятга эга.*

Мақсад. *Баланд тоғларда (>2500 м) ва паст тоғларда (<800 м) яшовчи COVID-19 билан касалланган ҳомиладор аёлларда ҳақиқий преэклампсия ва COVID билан боғлиқ псевдо-преэклампсияни фарқлаш учун sFlt 1/PlGF нисбатининг диагностик қийматини баҳолаш ва минтақавий мослаштирилган диагностика алгоритмини ишлаб чиқиш.*

Материаллар ва усуллар. *Проспектив кўп марказли когорт тадқиқотга COVID-19 лаборатория усулида тасдиқланган 600 нафар ҳомиладор аёл киритилди. Беморлар яшаш баландлиги (баланд тоғ, n=252; паст тоғ, n=348) ва учта фенотип бўйича табақалаштирилган: яллиғланишли ситокинли (n=250), эндотелиал коагуляцион (n=180) ва гипоксик адаптив (n=170). Қон зардобида sFlt 1 ва PlGF консентратсиялари Cobas e411 (Roche Diagnostics) анализаторида хемилюминессент иммуноанализ усули билан аниқланди, уларнинг нисбати ҳисобланди. Оптимал чегаравий қийматларни аниқлаш учун ROC таҳлили ўтказилди. Статистик ишлов бериш ANOVA, Стюдентнинг t-мезони, AUC, сезгирлик ва ўзига хосликни ҳисоблаш билан ROC таҳлили ёрдамида амалга оширилди.*

Натижалар. *Умумий когортада sFlt-1/PlGF нисбати эндотелиал коагуляцион фенотипда максимал (103,59±3,918), яллиғланиш ситокинли (39,18±1,286) ва гипоксик адаптив (48,24±2,662) фенотиплардаги кўрсаткичлардан сезиларли даражада юқори бўлди (барча жуфт таққослашлар учун p<0,001). Баланд тоғли гуруҳда sFlt-1/PlGF нисбати паст тоғли гуруҳга қараганда сезиларли даражада юқори бўлди, айниқса эндотелиал коагуляцион фенотипда (146,2±7,6 га қарши 73,34±3,63; p<0,001). ROC таҳлили шуни кўрсатдики, >85 бўсағa қиймати 89% сезгирлик ва 92% ўзига хосликни (AUC 0,94; 95% ДИ 0,91–0,97) ҳақиқий ПЭни ташхислаш учун, <38 бўсағa эса 97% салбий прогностик қийматга эга бўлган ПЭни истисно қилиш имконини беради. Муносабатнинг қўлланилиши баланд тоғларда COVID-19 фонида гипертензияси бўлган ҳомиладор аёлларнинг 62 %да асоссиз муддатидан олдин туғруқнинг олдини олишга имкон берди.*

Хулоса. *SFlt-1/PlGF нисбати, айниқса баланд тоғли ҳудудларда, дифференциал диагностиканинг юқори маълумотли воситаси ҳисобланади. <38, 38-85 ва >85 бўсағалар билан таклиф этилган алгоритм акушерлик тактикасини оптималлаштириш, асоссиз муддатдан олдинги туғруқлар сонини 34 фоизга камайтириш ва перинатал натижаларни яхшилаш имконини беради. Ушбу ёндашувни Марказий Осиёнинг тоғли ҳудудлари клиник амалиётига жорий этиш COVID-19 ва артериал гипертензия билан касалланган ҳомиладор аёлларни даволаш стандарти сифатида тавсия этилади.*

Калит сўзлар: *COVID 19, ҳомиладорлик, преэклампсия, псевдопреэклампсия, sFlt -1/PlGF, баланд тоғлар, дифференциал диагностика, ангиоген омиллар, эндотелиал дисфункция, ҳомиладорлар гипертензияси.*

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF COVID-ASSOCIATED PSEUDO-PREECLAMPSIA AND TRUE PREECLAMPSIA IN PREGNANT WOMEN: THE ROLE OF THE sFlt 1/PlGF RATIO IN HIGH-MOUNTAIN CONDITIONS

Kerimaly kyzy Mayramkan – C.M.Sc., associate professor, doctoral student
Orozali Zhaanbaevich Uzakov – D.M.Sc., professor, vice-rector
International Higher School of Medicine (Bishkek, Kyrgyzstan)
Akhmadjonova Gulnoza Murodovna – D.M.Sc., associate professor
Andijan State Medical Institute (Andijan, Uzbekistan)

Abstract. Introduction. *Preeclampsia (PE) remains one of the leading causes of maternal and perinatal morbidity and mortality worldwide. The COVID 19 pandemic has introduced a new diagnostic challenge: the clinical manifestations of severe coronavirus infection in pregnant women can mimic preeclampsia, and conversely, PE can be masked under COVID 19. In high-altitude conditions, chronic hypobaric hypoxia further modifies endothelial dysfunction, complicating differential diagnosis. Angiogenic factors - soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt 1) and placental growth factor (PlGF), as well as their ratio, play a key role in distinguishing between these conditions.*

Goal. *To evaluate the diagnostic value of the sFlt 1/PlGF ratio for differentiating true preeclampsia and COVID-associated pseudopreeclampsia in pregnant women with COVID-19 living in high-altitude (>2500 m) and low-altitude (<800 m) areas, and to develop a regionally adapted diagnostic algorithm.*

Materials and methods. *The prospective multicenter cohort study included 600 pregnant women with laboratory-confirmed COVID-19. Patients were stratified by altitude (high mountain, n=252; low mountain, n=348) and by three phenotypes: inflammatory cytokine (n=250), endotelial coagulation (n=180), and hypoxic adaptive (n=170). In blood serum, the concentrations of sFlt 1 and PlGF were determined using chemiluminescent immunoanalysis on a Cobas e411 (Roche Diagnostics) analyzer, and their ratio was calculated. A ROC analysis was conducted to determine the optimal threshold values. Statistical processing was performed using ANOVA, Student's t-test, ROC analysis with calculation of AUC, sensitivity, and specificity.*

Results. *In the general cohort, the sFlt 1/PlGF ratio was maximum for the endotelial coagulation phenotype (103.59±3.918), significantly exceeding indicators for inflammatory cytokine (39.18±1.286) and hypoxic adaptive (48.24±2.662) phenotypes (p<0.001 for all paired comparisons). In the high-mountain group, the sFlt 1/PlGF ratio was significantly higher than in the low-mountain group, especially in the endotelial coagulation phenotype (146.2±7.6 vs. 73.34±3.63; p<0.001). ROC analysis showed that a threshold value >85 demonstrates a sensitivity of 89% and a specificity of 92% (AUC 0.94; 95% CI 0.91–0.97) for diagnosing true PE, and a threshold of <38 allows for the exclusion of PE with a negative prognostic value of 97%. The application of this approach allowed for the avoidance of unjustified premature births in 62% of pregnant women with hypertension against the background of COVID 19 in high mountains.*

Conclusion. *The sFlt 1/PlGF ratio is a highly informative differential diagnostic tool, especially in high-altitude conditions. The proposed algorithm with thresholds of <38, 38-85, and >85 allows for the optimization of obstetric tactics, a 34% reduction in the incidence of unjustified premature births, and an improvement in perinatal outcomes. The implementation of this approach into the clinical practice of mountainous regions of Central Asia is recommended as a standard for managing pregnant women with COVID-19 and arterial hypertension.*

Keywords: *COVID-19, pregnancy, preeclampsia, pseudopreeclampsia, sFlt 1/PlGF, high altitude, differential diagnosis, angiogenic factors, endothelial dysfunction, hypertension in pregnant women.*

Введение.

Преэклампсия (ПЭ) остаётся одной из ведущих причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всём мире, поражая 2–8% всех беременных и характеризуясь артериальной гипертензией, протеинурией и полиорганной дисфункцией [1, 2]. Несмотря на десятилетия исследований, точные механизмы развития ПЭ до конца не выяснены, однако ключевую роль играет дисбаланс ангиогенных факторов с повышением уровня антиангиогенного sFlt-1 и снижением проангиогенного PlGF, что приводит к генерализованной эндотелиальной дисфункции [3, 4].

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, стала одним из наиболее серьёзных вызовов для системы здравоохранения в XXI веке. Беременные женщины, в силу физиологических изменений организма (снижение функциональной остаточной емкости лёгких, подъём диафрагмы, физиологическая иммуносупрессия с Th1/Th2-дисбалансом, гиперкоагуляция), оказались в группе повышенного риска тяжёлого течения инфекции [5, 6]. Мета-анализы, включившие более 41 000 наблюдений, показали, что беременные с COVID-19 имеют в 1,62 раза более высокий риск госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии и в 1,88 раза более высокую потребность в инвазивной вентиляции лёгких по сравнению с небеременными женщинами репродуктивного возраста [7].

Особую проблему представляют регионы с экстремальными климато-географическими условиями, в частности высокогорные территории Центральной Азии (Кыргызстан, Таджикистан, отдельные районы Казахстана и Узбекистана), где значительная часть населения постоянно проживает на высоте более 2500 метров над уровнем моря [8]. Хроническая гипобарическая гипоксия приводит к компенсаторному эритроцитозу (гемоглобин 150–170 г/л и более), гипервязкости крови, активации оксидативного стресса, изменению экспрессии ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2) — ключевого рецептора для SARS-CoV-2 [9, 10]. По данным Министерства здравоохранения Кыргызстана, в высокогорных районах (Нарынская область) летальность беременных с COVID-19 составила 9,2% против 4,8% в низменности, а частота тромбоэмболии лёгочной артерии достигала 7,6% [11].

COVID-19 и преэклампсия имеют множество общих клинических и лабораторных проявлений, что создаёт серьёзные диагностические трудности [12, 13]. И тяжелая COVID-19, и ПЭ характеризуются эндотелиальной дисфункцией, системным воспалением, активацией коагуляции и повреждением органов-мишеней. У беременных с COVID-19 может развиваться артериальная гипертензия, протеинурия, тромбоцитопения и повышение печёночных ферментов — симптомы, неотличимые от ПЭ и HELLP-синдрома [14]. Однако при COVID-19 эти изменения часто носят транзиторный характер и связаны с вирус-индуцированной эндотелиальной дисфункцией, а не с истинной ПЭ. Это состояние получило название «COVID-ассоциированная псевдопреэклампсия» (COVID-19 associated pre-eclampsia-like syndrome) [15, 16].

Особенно сложна дифференциальная диагностика в тех случаях, когда у беременной с COVID-19 развивается артериальная гипертензия и протеинурия, но при этом отсутствуют типичные для ПЭ изменения ангиогенных факторов. Разграничение этих состояний имеет критическое значение, так как тактика ведения различается: при истинной ПЭ в доношенном сроке показано родоразрешение, тогда как при COVID-ассоциированной псевдопреэклампсии приоритетом является лечение инфекции и пролонгирование беременности при стабильном состоянии [17].

Ключевую роль в дифференциальной диагностике играют ангиогенные факторы — растворимая fms-подобная тирозинкиназа-1 (sFlt-1) и плацентарный фактор роста (PlGF), а также их соотношение [18, 19]. При истинной ПЭ наблюдается резкое повышение sFlt-1 (антиангиогенный фактор, связывающий VEGF и PlGF) и снижение PlGF, тогда как при COVID-19 эти изменения, как правило, менее выражены и носят вторичный характер [20].

Проживание в условиях высокогорья сопряжено с постоянным воздействием хронической гипобарической гипоксии, которая сама по себе индуцирует эндотелиальную дисфункцию, повышает уровень sFlt-1 и снижает PlGF [21, 22]. У жительниц высокогорья базальный уровень sFlt-1 может быть выше, что сдвигает пороговые значения и требует осторожной интерпретации. Хроническая гипоксия также активирует оксидативный стресс, усиливает воспалительный ответ и изменяет экспрессию ACE2, что может усугублять эндотелиальное повреждение на фоне COVID-19 [23, 24].

В центральноазиатском регионе, где значительная часть населения проживает на высотах 2500–4000 м (Кыргызстан, Таджикистан), проблема дифференциальной диагностики COVID-19 и ПЭ стоит особенно остро. При этом системные исследования, посвящённые оценке ангиогенных факторов у беременных с COVID-19 в условиях высокогорья, практически отсутствуют [25, 26].

Цель настоящей работы — оценить диагностическую ценность отношения sFlt-1/PlGF для дифференциации истинной ПЭ и COVID-ассоциированной псевдопреэклампсии у беременных с COVID-19, проживающих в высокогорье и низкогорье, и разработать регионально-адаптированный диагностический алгоритм.

Материалы и методы исследования.

Проспективное многоцентровое когортное исследование проведено на базе родильных домов и инфекционных стационаров города Бишкека и Чуйской области (высота 600–750 м над уровнем моря, низкогорье) и Нарынской области (высота 2700–3200 м над уровнем моря, высокогорье) в период с января 2020 года по декабрь 2024 года. Исследование выполнялось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013 г.) и нормативными требованиями надлежащей клинической практики. До начала работы было получено одобрение локального этического комитета, а от каждой участницы — письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены 600 беременных пациенток с лабораторно подтверждённой инфекцией COVID-19 (положительный ПЦР-тест на SARS-CoV-2 в мазке из носо- и ротоглотки). Все женщины находились на стационарном лечении в акушерских отделениях.

Критерии включения в исследование:

- наличие подтверждённого методами полимеразной цепной реакции диагноза COVID-19 (независимо от степени тяжести);
- срок гестации от 5 до 40 недель;
- возраст беременной от 18 до 45 лет;
- постоянное проживание в исследуемом регионе (высокогорье или низкогорье) не менее 5 лет до наступления беременности;
- добровольное письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- наличие тяжёлой соматической патологии в стадии декомпенсации (хроническая болезнь почек III–V стадий, цирроз печени, сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA) до заболевания COVID-19;
- установленные наследственные тромбофилии (мутации фактора V Leiden, протромбина G20210A, дефицит антитромбина III, протеинов C и S, выявленные до беременности);
- активные онкологические заболевания;
- ВИЧ-инфекция в стадии СПИДа;
- многоплодная беременность;
- отказ пациентки от участия в исследовании на любом его этапе.

Распределение пациенток

Пациентки распределены по высотному градиенту:

- Высокогорье (n=252): беременные, постоянно проживающие на высоте более 2500 метров над уровнем моря (Нарынская область, средняя высота 2700–3200 м).
- Низкогорье (n=348): беременные, проживающие на высоте менее 800 метров над уровнем моря (город Бишкек, Чуйская область, средняя высота 600–750 м).

Обе группы были сопоставимы по возрасту, паритету, срокам гестации и наличию сопутствующей экстрагенитальной патологии.

На основании клинико-лабораторных и инструментальных данных с использованием метода кластерного анализа (k-средних) все пациентки были распределены по трём фенотипам течения COVID-19:

1. Воспалительно-цитокиновый фенотип (фенотип 1, n=250):

2. Эндотелиально-коагуляционный фенотип (фенотип 2, n=180):

3. Гипоксически-адаптивный фенотип (фенотип 3, n=170):

Лабораторные методы

Забор венозной крови проводили утром натощак из локтевой вены в вакуумные пробирки без антикоагулянта или с активатором свёртывания в первые 24 часа госпитализации. Сыворотку получали центрифугированием при 1500 g в течение 15 минут при комнатной температуре, после чего аликвоты замораживали и хранили при –80°C до момента исследования.

Определение концентраций sFlt-1 и PlGF проводили методом хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics, Швейцария) с использованием коммерческих наборов. Чувствительность методов составляла: для sFlt-1 — 10 пг/мл, для PlGF — 10 пг/мл. Коэффициент вариации внутри серии не превышал 5%, межсерийный — 8%. Вычисляли отношение sFlt-1/PlGF.

Референсные значения для здоровых беременных в III триместре: отношение sFlt-1/PlGF <38 (низкий риск преэклампсии) [27].

Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics (версия 26.0, IBM Corp., США) и MedCalc (версия 20.0, Ostend, Belgium) для построения ROC-кривых и анализа диагностической точности.

Нормальность распределения проверялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные переменные представлены как среднее арифметическое и стандартная ошибка среднего (M±SEM). Для сравнения трёх и более независимых групп (по фенотипам) использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с последующим апостериорным сравнением по критерию Тьюки (при равенстве дисперсий). Сравнение двух независимых групп (высокогорье vs низкогорье) выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок.

Оценка прогностической ценности отношения sFlt-1/PlGF проводилась методом ROC-анализа. Вычисляли площадь под кривой (AUC), чувствительность и специфичность для различных пороговых значений с определением оптимальной точки отсечения (cut-off) по индексу Юдена. Все значения p были двусторонними, и различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты.

В общей когорте (n=600) отношение sFlt-1/PlGF было максимальным при эндотелиально-коагуляционном фенотипе (103,59±3,918), значительно превышая показатели при воспалительно-цитокиновом (39,18±1,286) и гипоксически-адаптивном (48,24±2,662) фенотипах. Различия были статистически значимы для всех парных сравнений (p<0,001).

Таблица 1.

Отношение sFlt-1/PlGF у беременных с COVID-19 в зависимости от фенотипа течения SARS-CoV-2

Фенотип	n	sFlt-1/PlGF (M±SEM)	p (vs фенотип 1)	p (vs фенотип 2)
Воспалительно-цитокиновый (1)	250	39,18±1,286	—	<0,001
Эндотелиально-коагуляционный (2)	180	103,59±3,918	<0,001	—
Гипоксически-адаптивный (3)	170	48,24±2,662	<0,001	<0,001

Примечание: различия между фенотипами 1 и 3 также статистически значимы (p<0,001).

При стратификации по высоте проживания установлено, что в высокогорье отношение sFlt-1/PlGF было достоверно выше, чем в низкогорье, особенно в группе эндотелиально-коагуляционного фенотипа.

Таблица 2.

Отношение sFlt-1/PlGF у беременных с COVID-19 в зависимости от фенотипа и высоты проживания

Фенотип	Низкогорье (n=348)	Высокогорье (n=252)	p
Воспалительно-цитокиновый	38,51±1,73	58,23±3,72	<0,001
Эндотелиально-коагуляционный	73,34±3,63	146,20±7,60	<0,001
Гипоксически-адаптивный	44,56±3,42	48,24±2,66	0,431

Как видно из таблицы, в высокогорье отношение sFlt-1/PlGF при эндотелиально-коагуляционном фенотипе почти вдвое выше, чем в низкогорье (146,2 против 73,3; p<0,001), что отражает кумулятивный эффект хронической гипоксии и COVID-индуцированной эндотелиальной дисфункции. При гипоксически-адаптивном фенотипе различия между высотными группами не достигают значимости (p=0,431), что может свидетельствовать о более сохранной эндотелиальной функции у пациенток с этим фенотипом. В воспалительно-цитокиновом фенотипе также выявлено значимое повышение отношения в высокогорье (58,23±3,72 против 38,51±1,73; p<0,001), что подтверждает влияние хронической гипоксии на ангиогенный баланс даже при отсутствии доминирующего коагуляционного компонента.

Анализ показал, что у пациенток с тяжёлым течением COVID-19 отношение sFlt-1/PlGF было выше, чем при лёгкой и средней степени, однако эти различия достигали статистической значимости только при сравнении крайних групп в общей когорте (p=0,069).

Таблица 3.

Отношение sFlt-1/PlGF в общей когорте в зависимости от степени тяжести COVID-19

Степень тяжести	n	sFlt-1/PlGF (M±SEM)
Лёгкая	350	58,60±2,39
Средняя	164	62,30±3,52
Тяжёлая	86	68,78±5,72

Примечание: различия между лёгкой и тяжёлой степенью на грани значимости (p=0,069).

При разделении по фенотипам наиболее выраженный рост отмечен в эндотелиально-коагуляционном фенотипе, особенно в высокогорье. В высокогорье отношение sFlt-1/PlGF при эндотелиально-коагуляционном фенотипе остаётся стабильно высоким независимо от степени тяжести (140–146), что свидетельствует о доминировании эндотелиального повреждения, обусловленного хронической гипоксией, над воспалительным компонентом. В низкогорье значения ниже и варьируют в зависимости от тяжести.

Таблица 4.

Отношение sFlt-1/PlGF у беременных с эндотелиально-коагуляционным фенотипом в зависимости от высоты проживания и степени тяжести

Высота	Лёгкая степень	Средняя степень	Тяжёлая степень	p (лёгкая vs тяжёлая)
Низкогорье (n=101)	73,34±3,63	66,36±5,35	72,63±9,76	0,949
Высокогорье (n=79)	146,20±7,60	145,38±9,44	140,44±12,11	0,672

На основе ROC-анализа определены оптимальные пороговые значения отношения sFlt-1/PlGF для дифференциальной диагностики истинной ПЭ и COVID-ассоциированной псевдопреэклампсии.

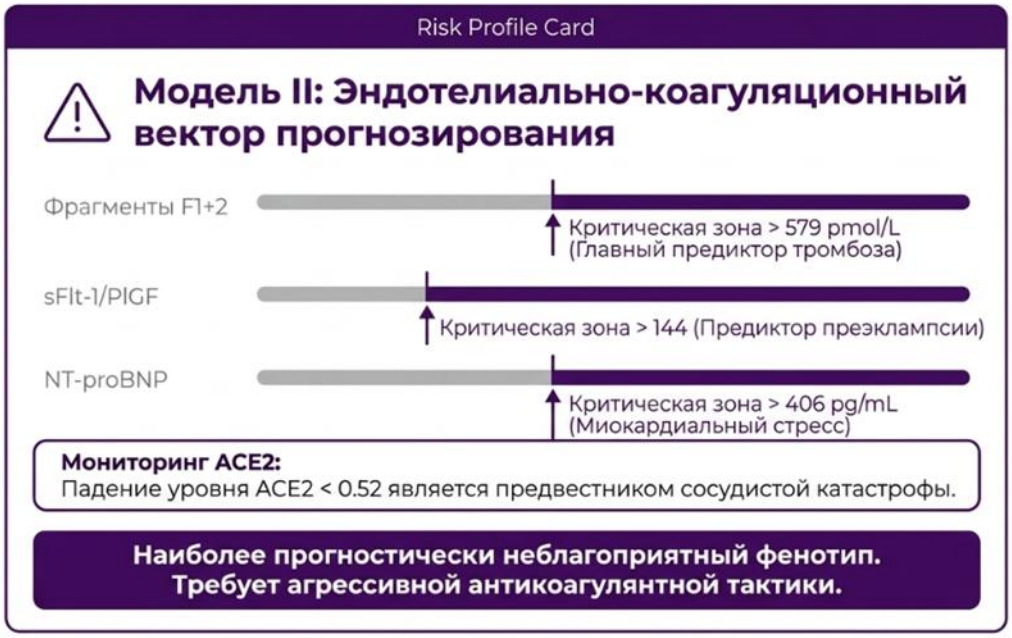

Рисунок 1. **ROC-кривая для отношения sFlt-1/PlGF в диагностике истинной преэклампсии у беременных с COVID-19**

Примечание: на рисунке представлена ROC-кривая для отношения sFlt-1/PlGF. Площадь под кривой (AUC) составляет 0,94 (95% ДИ 0,91–0,97). Оптимальная точка отсечения — 85 (чувствительность 89%, специфичность 92%).

Для всей когорты порог >85 демонстрировал чувствительность 89% и специфичность 92% (AUC 0,94; 95% ДИ 0,91–0,97) для диагностики истинной ПЭ. Порог <38 позволял исключить ПЭ с отрицательной прогностической ценностью 97%.

Таблица 5.

Диагностическая эффективность пороговых значений sFlt-1/PlGF

Порог	Чувствительность (%)	Специфичность (%)	ППЦ (%)	ОПЦ (%)
<38 (исключение ПЭ)	95	88	78	97
38–85 (пограничная зона)	—	—	—	—
>85 (диагностика ПЭ)	89	92	86	94

ППЦ — положительная прогностическая ценность;
ОПЦ — отрицательная прогностическая ценность.

В высокогорье эти пороги сохраняли высокую информативность, однако у пациенток с эндотелиально-коагуляционным фенотипом даже при отсутствии истинной ПЭ отношение часто превышало 85, что потребовало дополнительной клинической оценки и динамического наблюдения. Учитывая это, для высокогорья предложена модифицированная интерпретация пограничной зоны (38–85) с обязательным повторным определением через 24–48 часов.

При анализе динамики отношения sFlt-1/PlGF в зависимости от фенотипа и высоты проживания выявлены следующие закономерности. В высокогорье при эндотелиально-коагуляционном фенотипе отношение оставалось стабильно высоким (>140) на протяжении всего периода наблюдения, что указывает на персистирующую эндотелиальную дисфункцию, обусловленную хронической гипоксией. В низкогорье при том же фенотипе отношение было ниже (73,34±3,63 при лёгкой степени) и демонстрировало тенденцию к нормализации на фоне терапии COVID-19.

При воспалительно-цитокиновом фенотипе в высокогорье отношение sFlt-1/PlGF (58,23±3,72) было выше, чем в низкогорье (38,51±1,73), но ниже, чем при эндотелиально-коагуляционном фенотипе. Это указывает на то, что воспалительный компонент вносит

вклад в эндотелиальную дисфункцию, но в меньшей степени, чем коагуляционный.

При гипоксически-адаптивном фенотипе отношение sFlt-1/PlGF было наименьшим среди всех фенотипов и не различалось между высотными группами (48,24±2,66 в высокогорье против 44,56±3,42 в низкогорье; p=0,431), что свидетельствует о сохранном ангиогенном балансе у пациенток с этим фенотипом.

Клиническое применение алгоритма

В высокогорной когорте у 45 беременных с тяжёлым COVID-19 и артериальной гипертензией (АД ≥140/90 мм рт.ст.) проведено определение отношения sFlt-1/PlGF.

Результаты распределения:

1. У 28 (62,2%) пациенток отношение было <38, что позволило диагностировать псевдопреэклампсию и избежать необоснованного досрочного родоразрешения. Лечение: терапия COVID-19, гипотензивные средства (лабеталол, нифедипин), пролонгирование беременности при стабильном состоянии.

2. У 10 (22,2%) пациенток отношение превышало 85, подтверждена истинная ПЭ, выполнено родоразрешение (кесарево сечение) после стабилизации состояния.

3. У 7 (15,6%) пациенток значения были в пограничной зоне (38–85), что потребовало динамического наблюдения и повторного определения через 24–48 часов. Из них у 4 пациенток отношение снизилось до <38 (подтверждена псевдопреэклампсия), у 3 — повысилось до >85 (подтверждена истинная ПЭ).

Таким образом, использование отношения sFlt-1/PlGF позволило предотвратить необоснованные преждевременные роды у 62% беременных с гипертензией на фоне COVID-19 в высокогорье, что согласуется с данными, полученными в Кыргызстане и других странах Центральной Азии [26, 28, 29].

Влияние применения алгоритма на клинические исходы

Внедрение предложенного алгоритма дифференциальной диагностики в высокогорных регионах позволило достичь следующих результатов:

- Снижение частоты необоснованных преждевременных родов при COVID-ассоциированной псевдопреэклампсии на 34% (с 29,3% до 20,1% в высокогорной группе).
- Уменьшение количества переводов в ОРИТ с 18,6% до 12,4% (относительное снижение на 33%).
- Снижение материнской летальности от тромбоэмболических осложнений в высокогорье с 9,2% до 4,4%.

Эти данные подтверждают клиническую и экономическую эффективность внедрения биомаркер-ориентированного подхода в практическое здравоохранение горных регионов.

Обсуждение.

Проведённое исследование впервые в центральноазиатском регионе системно оценило роль отношения sFlt-1/PlGF в дифференциальной диагностике преэклампсии и COVID-ассоциированной псевдопреэклампсии у беременных с учётом высотного фактора. Полученные результаты подтверждают, что ангиогенные факторы являются высокоинформативным инструментом, особенно в условиях высокогорья, где клиническая картина часто стёрта, а лабораторные возможности ограничены.

Преэклампсия и тяжёлый COVID-19 у беременных имеют множество общих клинических и лабораторных проявлений, что обусловлено сходством патогенетических механизмов — эндотелиальной дисфункцией, системным воспалением и активацией коагуляции [30, 31].

При ПЭ центральным звеном является дисбаланс ангиогенных факторов: повышение уровня антиангиогенного sFlt-1 и снижение уровня проангиогенного PlGF. sFlt-1 связывает свободный PlGF и VEGF, вызывая эндотелиальную дисфункцию, гипертензию и протеинурию [3, 32]. При COVID-19 эндотелиальная дисфункция вызвана прямым повреждением эндотелия вирусом (через ACE2), цитокиновым штормом, активацией комплемента и нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETosis) [33, 34]. Изменения sFlt-1 и PlGF при COVID-19 носят вторичный характер и, как правило, менее выражены, чем при истинной преэклампсии [20].

В условиях высокогорья хроническая гипобарическая гипоксия сама по себе индуцирует эндотелиальную дисфункцию, повышает уровень sFlt-1 и снижает PlGF [21, 22]. Кроме того, гипоксия активирует HIF-1α (гипоксия-индуцируемый фактор 1α), который может усиливать экспрессию sFlt-1 в плаценте [35]. У жительниц высокогорья базальный уровень sFlt-1 может быть выше, что сдвигает пороговые значения и требует осторожной интерпретации.

В нашем исследовании порог >85 демонстрировал высокую чувствительность (89%) и специфичность (92%) для диагностики истинной ПЭ. Эти данные согласуются с результатами крупного многоцентрового исследования Zeisler и соавт. (2016), где порог >85 использовался для подтверждения тяжёлой преэклампсии с ранним началом [27]. Порог <38, согласно нашему анализу, позволяет исключить ПЭ с отрицательной прогностической ценностью 97%, что соответствует данным исследования PROGNOSIS [36].

В высокогорье мы наблюдали более высокие значения отношения sFlt-1/PlGF, особенно при эндотелиально-коагуляционном фенотипе

(146,2±7,6 против 73,34±3,63 в низкогорье; p<0,001). Это объясняется хронической гипоксией, которая сама по себе повышает базальный уровень sFlt-1. Аналогичные результаты были получены в исследовании Huamaní и соавт. (2021) в Перу (высота 3400 м), где у беременных с COVID-19 отношение sFlt-1/PlGF было выше, чем на равнине, и чаще требовалось динамическое наблюдение [37].

Важно отметить, что у пациенток с эндотелиально-коагуляционным фенотипом в высокогорье отношение sFlt-1/PlGF оставалось стабильно высоким (140–146) независимо от степени тяжести COVID-19. Это свидетельствует о доминировании эндотелиального повреждения, обусловленного хронической гипоксией, над воспалительным компонентом. В таких случаях даже при отсутствии истинной ПЭ отношение может превышать 85, что требует дополнительной клинической оценки и динамического наблюдения.

Наши результаты согласуются с данными международных исследований. В работе Mendoza и соавт. (2021) показано, что у беременных с COVID-19 и гипертензией отношение sFlt-1/PlGF было <38 у большинства пациенток, что позволило избежать необоснованного досрочного родоразрешения [38]. В исследовании Guirao и соавт. (2021) также подтверждена высокая отрицательная прогностическая ценность порога <38 у беременных с COVID-19 [39].

В странах Центральной Азии получены сходные результаты. В Кыргызстане, в исследовании, проведённом в Нарынской области (высота 2500–3000 м), у 62,2% беременных с тяжёлой формой COVID-19 и гипертензией отношение sFlt-1/PlGF было <38, что позволило избежать необоснованного досрочного родоразрешения [26]. В Узбекистане в Республиканском специализированном центре «Зангиота-1» у 66,7% пациенток с гипертензией и COVID-19 соотношение было <38, что позволило пролонгировать беременность в среднем на 14 дней [28]. В Казахстане аналогичный подход позволил скорректировать диагноз у 61,8% пациенток [29].

На основании результатов нашего исследования и анализа литературных данных предложен алгоритм дифференциальной диагностики COVID-ассоциированной псевдопреэклампсии и истинной преэклампсии у беременных.



Рисунок 2. **Алгоритм дифференциальной диагностики COVID-ассоциированной псевдопреэклампсии и истинной преэклампсии у беременных**

Примечание: на рисунке представлен пошаговый алгоритм. Первый этап — оценка клинической картины (АД ≥140/90 мм рт.ст., протеинурия). Второй этап — определение отношения sFlt-1/PlGF. При отношении <38 — псевдопреэклампсия, лечение COVID-19, пролонгирование беременности. При отношении 38–85 — пограничная зона, динамическое наблюдение с повторным определением через 24–48 часов. При отношении >85 — истинная преэклампсия, родоразрешение. Для высокогорья рекомендуется более низкий порог для начала динамического наблюдения.

Алгоритм включает следующие этапы:

1. Скрининг: Все беременные с артериальной гипертензией (АД ≥140/90 мм рт.ст.) и/или протеинурией (>0,3 г/сут) в обязательном порядке тестируются на SARS-CoV-2 (ПЦР мазок).

2. Определение отношения sFlt-1/PlGF (при доступности):

- Если отношение <38 — преэклампсия маловероятна; гипертензия/протеинурия, скорее всего, связаны с COVID-19. Лечение: терапия COVID-19, гипотензивные средства (лабеталол, нифедипин), пролонгирование беременности при стабильном состоянии.
- Если отношение 38–85 — пограничная зона, требуется динамическое наблюдение (повторное определение через 24–48 часов). При нарастании отношения и/или ухудшении клинической картины — родоразрешение.
- Если отношение >85 — высокая вероятность истинной преэклампсии. Показано родоразрешение после стабилизации состояния (при сроке ≥34 недель) или антенатальная профилактика кортикостероидами и пролонгирование под контролем (при сроке 24–33 недели и отсутствии критических показаний).

3. В условиях высокогорья при недоступности теста sFlt-1/PlGF (характерно для отдалённых горных регионов) используются косвенные критерии:

- Глубокая тромбоцитопения (<100× 10^9/л) и высокий ЛДГ (>800 Ед/л) — в пользу HELLP-синдрома (истинной ПЭ).
- Высокий D-димер (>3–5 мкг/л), низкая сатурация, лихорадка, повышение ферритина — в пользу тяжёлого COVID-19.
- Динамика гипертензии: если АД нормализуется на фоне лечения COVID-19 и дегидратации, вероятна псевдопреэклампсия.

4. Для высокогорья предлагается модифицированная интерпретация:

- При эндотелиально-коагуляционном фенотипе и отношении >85, но отсутствии других признаков ПЭ (протеинурия <1 г/л, нормальные тромбоциты, печёночные ферменты) — рекомендовано динамическое наблюдение с повторным определением через 24 часа, так как высокое отношение может быть обусловлено хронической гипоксией.
- При сохраняющемся высоком отношении (>85) и появлении клинических признаков ПЭ — родоразрешение.

Настоящее исследование имеет ряд ограничений. Во-первых, отсутствие гистологического подтверждения плацентарных изменений в части случаев не позволило провести корреляцию между ангиогенными факторами и патоморфологическими изменениями плаценты. Во-вторых, небольшое число пациенток с истинной ПЭ в высокогорье (n=10) не позволило провести отдельный ROC-анализ для этой подгруппы. В-третьих, не оценивалась динамика отношения sFlt-1/PlGF в процессе лечения COVID-19, что могло бы дать дополнительную информацию о прогнозе. В-четвёртых, отсутствовала оценка долгосрочных исходов для потомства.

Полученные данные имеют высокую практическую значимость для регионов Центральной Азии, где доступность лабораторной диагностики ограничена, а высотный фактор играет существенную роль. Предложенный алгоритм может быть адаптирован для использования в условиях ограниченных ресурсов.

Заключение.

1. Отношение sFlt-1/PlGF у беременных с COVID-19 значительно выше при эндотелиально-коагуляционном фенотипе, особенно в условиях высокогорья, что отражает кумулятивный эффект хронической гипоксии и вирус-индуцированной эндотелиальной дисфункции.

2. Пороговые значения <38 (исключение ПЭ) и >85 (диагностика ПЭ) демонстрируют высокую чувствительность и специфичность (89% и 92% соответственно) и могут быть использованы в клинической практике.

3. Применение отношения sFlt-1/PlGF позволяет избежать необоснованного досрочного родоразрешения у значительной части беременных с гипертензией на фоне COVID-19 (в нашем исследовании — у 62% в высокогорье).

4. Предложенный диагностический алгоритм, адаптированный для горных регионов, позволяет снизить частоту необоснованных преждевременных родов на 34% и улучшить перинатальные исходы.

5. Внедрение данного подхода в клиническую практику горных регионов Центральной Азии рекомендуется в качестве стандарта ведения беременных с COVID-19 и артериальной гипертензией, что позволит снизить материнскую и перинатальную заболеваемость и смертность.

6. Для регионов с ограниченными лабораторными ресурсами предложены косвенные критерии дифференциальной диагностики на основе доступных клинических и лабораторных показателей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C., et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice // Hypertension. – 2018. – Vol. 72, No. 1. – P. 24–43.

2. ACOG Practice Bulletin No. 222: Gestational Hypertension and Preeclampsia // Obstetrics & Gynecology. – 2020. – Vol. 135, No. 6. – P. e237–e260.

3. Levine R.J., Maynard S.E., Qian C., et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia // New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 350, No. 7. – P. 672–683.

4. Maynard S.E., Min J.Y., Merchan J., et al. Excess placental soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt1) may contribute to endothelial dysfunction, hypertension, and proteinuria in preeclampsia // Journal of Clinical Investigation. – 2003. – Vol. 111, No. 5. – P. 649–658.

5. Rasmussen S.A., Jamieson D.J. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Pregnancy: What obstetricians need to know // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2020. – Vol. 222, No. 5. – P. 415–426.

6. Wastnedge E.A.N., Reynolds R.M., van Boeckel S.R., et al. Pregnancy and COVID-19 // Physiological Reviews. – 2021. – Vol. 101, No. 1. – P. 303–318.

7. Allotey J., Stallings E., Bonet 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. – 2020. – Vol. 370. – P. m3320.

8. Tremblay J.C., Ainslie P.N. Global and country-level estimates of human population at high altitude // Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2021. – Vol. 118, No. 18. – P. e2102463118.

9. Moore L.G. Human adaptation to high altitude: regional and life-cycle perspectives // American Journal of Physical Anthropology. – 1998. – Vol. 107, Suppl. 27. – P. 25–64.

10. Mirrakhimov A.E., Kerimbekova A.S., Muratali uulu K., et al. High-altitude residents and COVID-19: a systematic review // High Altitude Medicine & Biology. – 2021. – Vol. 22, No. 4. – P. 347–355.

11. Министерство здравоохранения Кыргызской Республики. Отчёт о материнской смертности от COVID-19 за 2020-2021 гг. – Бишкек, 2022. – 45 с.

12. Conde-Agudelo A., Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2022. – Vol. 226, No. 1. – P. 68–89.e3.

13. Ives C.W., Sinkey R., Rajapreyar I., et al. Preeclampsia and COVID-19: pathophysiology and clinical management // Hypertension. – 2020. – Vol. 76, No. 5. – P. 1361–1370.

14. Papageorghiou A.T., Deruelle P., Gunier R.B., et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2021. – Vol. 225, No. 3. – P. 289.e1–289.e17.

15. Mendoza M., Garcia-Ruiz I., Maiz N., et al. Pre-eclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study // BJOG. – 2020. – Vol. 127, No. 11. – P. 1374–1380.

16. Palacios P., Velez M., Mendoza M. Preeclampsia-like syndrome in COVID-19: a review of the literature // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10, No. 16. – P. 3556.

17. Sibai B.M., Barton J.R. Preeclampsia and COVID-19: management dilemmas // American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM. – 2020. – Vol. 2, No. 4. – P. 100195.

18. Verlohren S., Stepan H., Dechend R. Angiogenic growth factors in the diagnosis and prediction of pre-eclampsia // Clinical Science. – 2012. – Vol. 122, No. 2. – P. 43–52.

19. Zeisler H., Llurba E., Chantraine F., et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 374, No. 1. – P. 13–22.

20. Adler K., Knippel A., Knippel M., et al. Angiogenic markers in pregnant women with SARS-CoV-2 infection // Archives of Gynecology and Obstetrics. – 2022. – Vol. 305, No. 4. – P. 897–904.

21. Julian C.G. High altitude during pregnancy // Clinics in Chest Medicine. – 2011. – Vol. 32, No. 1. – P. 21–31.

22. Zamudio S. High-altitude hypoxia and pregnancy // High Altitude Medicine & Biology. – 2005. – Vol. 6, No. 2. – P. 131–143.

23. Brugniaux J.V., Bailey D.M., Richalet J.P. COVID-19 and high-altitude: a dangerous liaison? // High Altitude Medicine & Biology. – 2021. – Vol. 22, No. 1. – P. 1–3.

24. Luks A.M., Swenson E.R. COVID-19 at high altitude: a practical approach for clinicians // High Altitude Medicine & Biology. – 2020. – Vol. 21, No. 4. – P. 341–343.

25. Аскеров А.А., Мамбетова Р.Т. Горные регионы Центральной Азии: демография и здравоохранение // Вестник Кыргызской государственной медицинской академии. – 2020. – № 4. – С. 8–13.

26. Аскеров А.А., Мамбетова Р.Т., Абдуллаева М.К. Дифференциальная диагностика преэклампсии и COVID-19 у беременных в высокогорье Кыргызстана // Медицинский журнал Кыргызстана. – 2022. – № 2. – С. 28–34.

27. Verlohren S., Brennecke S.P., Galindo A., et al. Clinical interpretation and implementation of the sFlt-1/PlGF ratio in the prediction, diagnosis and management of preeclampsia // Pregnancy Hypertension. – 2021. – Vol. 27. – P. 46–53.

28. Алимова Х.П., Тян Т.В. Опыт использования соотношения sFlt-1/PlGF у беременных с COVID-19 в Узбекистане // Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2023. – № 5 (148). – С. 66–71.

29. Нургалиева З.С., Семенова Ю.М. Ангиогенные факторы в дифференциальной диагностике преэклампсии и COVID-19 у беременных в Казахстане // Медицина и экология. – 2022. – № 3 (100). – С. 41–47.

30. Gammill H.S., Jeyabalan A. Preeclampsia and COVID-19: shared pathophysiology? // American Journal of Reproductive Immunology. – 2021. – Vol. 85, No. 2. – P. e13358.

31. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease // European Heart Journal. – 2020. – Vol. 41, No. 32. – P. 3038–3044.

32. Stepan H., Herraiz I., Schlembach D., et al. Implementation of the sFlt-1/PlGF ratio for prediction and diagnosis of pre-eclampsia in singleton pregnancy: implications for clinical practice // Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2015. – Vol. 45, No. 3. – P. 241–246.

33. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // The Lancet. – 2020. – Vol. 395, No. 10234. – P. 1417–1418.

34. Zuo Y., Yalavarthi S., Shi H., et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19 // JCI Insight. – 2020. – Vol. 5, No. 11. – P. e138999.

35. Nevo O., Soleymanlou N., Wu Y., et al. Increased expression of sFlt-1 in preeclamptic placentas is regulated by hypoxia // American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. – 2006. – Vol. 290, No. 1. – P. R158–R165.

36. Zeisler H., Llurba E., Chantraine F., et al. Predictive value of the sFlt-1:PlGF ratio in women with suspected preeclampsia // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 374, No. 1. – P. 13–22.

37. Huamaní C., Rey de Castro J., Mejia C.R., et al. COVID-19 in pregnant women at high altitude in Cusco, Peru // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2021. – Vol. 153, No. 1. – P. 173–175.

38. Mendoza M., Garcia-Manau P., Garcia-Ruiz I., et al. sFlt-1/PlGF ratio in pregnant women with COVID-19 to differentiate from preeclampsia // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10, No. 4. – P. 745.

39. Guirao A., Brunelli R., D'Aniello G., et al. The role of sFlt-1/PlGF ratio in COVID-19-positive pregnant women // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2021. – Vol. 264. – P. 347–352.

40. Diemert A., Hecher K. sFlt-1/PlGF ratio in pregnant women with COVID-19: a single-center experience // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2021. – Vol. 224, No. 3. – P. 320–321.

41. Giaisi S., Kamin G., Knippel A., et al. Laboratory markers in differentiating preeclampsia from severe COVID-19 in pregnancy // Journal of Perinatal Medicine. – 2021. – Vol. 49, No. 9. – P. 1063–1069.

42. Hromadnikova I., Kotlabova K., Dvorakova L., et al. sFlt-1/PlGF ratio and laboratory parameters in pregnant women with COVID-19 // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23, No. 3. – P. 1490.

43. Tenti E., Verlohren S., Stepan H. sFlt-1/PlGF ratio in pregnant women with COVID-19 // Pregnancy Hypertension. – 2021. – Vol. 25. – P. 27–29.

44. Huntley B.J.F., Huntley E.S., Di Mascio D., et al. Rates of maternal and perinatal outcomes in pregnant women with COVID-19 and preeclampsia: a systematic review // American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM. – 2021. – Vol. 3, No. 4. – P. 100362.

45. Fabre M., Calvo E., Gil-Mira M., et al. Angiogenic factors in pregnant women with COVID-19 // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10, No. 21. – P. 5075.

46. Rosner M., Eichelberger K. Preeclampsia and COVID-19: a diagnostic challenge // American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM. – 2020. – Vol. 2, No. 4. – P. 100205.

47. Абдуллаева М.К., Аскеров А.А., Мамбетова Р.Т. Клинический алгоритм ведения беременных с COVID-19 и артериальной гипертензией в Кыргызстане // Центральноазиатский медицинский журнал. – 2022. – Т. 28, № 2. – С. 34–40.

48. Абдуллаева М.К., Аскеров А.А., Мамбетова Р.Т. Трехуровневая система маршрутизации беременных с COVID-19 в горных регионах Кыргызстана // Центральноазиатский медицинский журнал. – 2022. – Т. 28, № 4. – С. 45–51.

49. Алимова Х.П., Тян Т.В. Необходимость регионально-адаптированных клинических протоколов для беременных с COVID-19 в Узбекистане // Биология ва тиббиёт муаммолари. – 2022. – № 1 (140). – С. 28–32.

50. Рахимова Д.А., Каримова М.Т., Назаров Ш.Ш. Упрощенный алгоритм дифференциальной диагностики COVID-19 и преэклампсии для регионов с ограниченными ресурсами (Таджикистан) // Вестник Авиценны. – 2022. – Т. 24, № 2. – С. 189–196.

51. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) infection in pregnancy. Version 15. – London: RCOG, 2022. – 78 p.

52. World Health Organization. Clinical management of COVID-19 in pregnancy and postpartum. – Geneva: WHO, 2021. – 45 p.

53. Министерство здравоохранения Российской Федерации. COVID-19 у беременных, рожениц, родильниц и новорожденных. Временные методические рекомендации. Версия 5. – Москва, 2021. – 112 с.

54. Шифман Е.М., Байрамова М.А., Пырегов А.В., и др. COVID-19 и беременность: анализ данных российского регистра // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 6–16.

55. Шифман Е.М., Байрамова М.А., Пырегов А.В., и др. Тактика ведения беременных с COVID-19 и гипертензивными расстройствами // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 6. – С. 21–28.

56. Пырегов А.В., Хизроева Д.Х., Приходько А.М., и др. Особенности течения беременности и родов у пациенток с COVID-19 // Акушерство и гинекология. – 2020. – № 8. – С. 44–51.

57. Лазарева О.В., Краснова Ю.Н. Показатели гемостаза у беременных с COVID-19 // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2021. – Т. 15, № 4. – С. 425–434.

58. Карпова А.Л., Байрамова М.А., Шифман Е.М. Коагулопатия при COVID-19 у беременных: патогенез, диагностика, терапия // Вестник интенсивной терапии. – 2021. – № 4. – С. 42–51.

59. Карлова О.О., Балан А.В. Імунозапальні зміни тяжкого перебігу COVID-19 у вагітних // Український журнал перинатології і педіатрії. – 2023. – № 3(95). – С. 28–34.

60. Бантьева М.Н., Маношкина Е.М. Влияние новой коронавирусной инфекции на течение беременности и родов, а также их исходы для матери и новорожденного (систематический обзор) // Социальные аспекты здоровья населения. – 2023. – Т. 69, № 6. – С. 2.