

## ГИПЕРТЕНЗИВНЫЕ СОСТОЯНИЯ БЕРЕМЕННЫХ В ПАНДЕМИЮ COVID-19

Антонов В.Н.<sup>1</sup>, Семенов Ю.А.<sup>1</sup>, Малоедова Е.А.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: jennysplean@mail.ru;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Областной перинатальный центр», Челябинск

Гипертонические расстройства при беременности остаются одной из наиболее важных проблем в общественном здравоохранении и перинатальной медицине, так как являются причиной материнской и пренатальной заболеваемости и смертности. Гипертензивные состояния беременных в 17–24,2% случаев коморбидны с другой сердечно-сосудистой и метаболической патологией, вклад которой в развитие осложнений беременности, включая преэклампсию, недостаточно изучен. Появление нового вероятного фактора риска – инфекции SARS-CoV-2 – диктует необходимость оценки его влияния на течение беременности коморбидных женщин с гипертензивными состояниями. Мы приводим анализ имеющихся на настоящий момент публикаций, касающихся коронавирусной инфекции у беременных женщин с гипертензивными расстройствами. В статье затрагиваются вопросы рисков материнской заболеваемости и смертности у соматически отягощенных женщин с хронической артериальной гипертензией, увеличения частоты преэклампсии на фоне новой коронавирусной инфекции. Предстоит выяснить, связаны ли эти неблагоприятные исходы с беременностью как таковой или зависят от наличия сопутствующих материнских факторов риска, включая высокий индекс массы тела, хроническую гипертензию и ранее существовавший диабет, а также связь между тяжестью инфекции COVID-19 и риском гипертензивных расстройств беременных у таких женщин.

Ключевые слова: гипертензивные расстройства беременных, преэклампсия, хроническая артериальная гипертензия, инфекция SARS-CoV-2 при беременности.

## HYPERTENSIVE DISORDERS OF PREGNANCY IN THE COVID -19 PANDEMIC

Antonov V.N.<sup>1</sup>, Semenov Yu.A.<sup>1</sup>, Maloedova E.A.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>South-Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: jennysplean@mail.ru;

<sup>2</sup>State Budgetary Health care Institution “Regional perinatal center”, Chelyabinsk

Hypertensive disorders of pregnancy remain one of the most important public health and perinatal medicine problems, as they are a cause of maternal and prenatal morbidity and mortality. Hypertensive disorders in pregnant women in 17–24.2% of cases are comorbid with other cardiovascular and metabolic diseases, the contribution of which to the complications of pregnancy, including preeclampsia, are insufficiently studied. The emergence of a new probable risk factor, SARS-CoV-2 infection, demands to assess its impact on the course of the pregnancy in comorbid women with hypertensive disorders. We provide an analysis of the currently available publications regarding coronavirus infection in pregnant women with hypertensive disorders. The article touches upon the risks of maternal morbidity and mortality in somatically burdened women with chronic hypertension, an increase in the frequency of preeclampsia against the background of a new coronavirus infection. Whether these adverse outcomes are related to pregnancy or depend on the presence of concomitant maternal risk factors, including high body mass index, chronic hypertension, and pre-existing diabetes, as well as the relationship between the severity of COVID-19 infection and the risk of hypertensive disorders in pregnancy in these women, remains to be elucidated.

Keywords: hypertensive disorders of pregnancy, preeclampsia, chronic hypertension, SARS-CoV-2 infection during pregnancy.

Гипертензивные расстройства во время беременности занимают одно из ведущих мест в структуре материнской заболеваемости и смертности женщин репродуктивного возраста [1, 2], а в долгосрочной перспективе значительно повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний и их раннюю манифестацию [2, 3, 4].

Гипертонические состояния беременных в 17–24,2% случаев коморбидны с другой сердечно-сосудистой и метаболической патологией [5]. Каждая пятая женщина вступает в беременность с двумя или более хроническими заболеваниями [6]. Вклад коморбидных состояний в развитие осложнений беременности недостаточно изучен, что, вероятно, связано с методологией, различными стратификациями рисков и нескорректированными связями между факторами риска [7].

Специфическим для беременности гипертоническим расстройством, которое может повлиять почти на каждую систему организма женщины, является преэклампсия. Риск преэклампсии у женщин с гипертонией до беременности выше, чем у женщин без гипертонии (17–25% против 3–5%), и коррелирует с продолжительностью артериальной гипертензии [1, 8].

В 2019 г., помимо известных факторов риска гипертензивных расстройств беременных, появился новый вероятный фактор – инфекция SARS-CoV-2, влияние которой на течение беременности коморбидных женщин, несмотря на многочисленные исследования, остается неоднозначным [9]. Воздействие коронавирусной инфекции на беременных женщин в настоящее время представляется областью научных интересов, поскольку COVID-19 и преэклампсия имеют общие патогенетические механизмы, включая аномалию работы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункцию эндотелиальных клеток и нарушения свертывания крови [10]. В настоящее время нет достоверных данных, является ли предполагаемая связь между COVID-19 во время беременности и преэклампсией независимой ассоциацией или они вызваны общими факторами риска [11].

Цель обзора: анализ данных литературы, описывающих течение беременности у коморбидных женщин, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 во время беременности.

**Материал и методы исследования:** проведены поиск и анализ современной российской и иностранной литературы, отвечающей требованиям доказательной медицины, и действующей нормативной базы в период с 2019 по 2022 гг.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Гипертензивные расстройства беременных представлены следующими клиническими ситуациями: 1) хроническая артериальная гипертензия – повышение артериального давления более 140/90 мм рт. ст. до беременности или в течение первых 20 недель беременности, которое обычно сохраняется в течение более 42 дней после родов; 2) гестационная артериальная гипертензия – повышение артериального давления, впервые зафиксированное после 20-й недели беременности и не сопровождающееся значимой протеинурией (менее 0,3 г/л); 3) преэклампсия/эклампсия – осложнение беременности, родов и послеродового периода, характеризующееся повышением после 20-й недели беременности систолического артериального давления более 140 мм рт. ст.

и/или диастолического артериального давления более 90 мм рт. ст. независимо от уровня артериального давления в анамнезе в сочетании со значимой протеинурией и, в случае эклампсии, развитием судорожного синдрома [12].

Однако некоторые исследования после реклассификации гипертензивного статуса женщин продемонстрировали связь предгипертонии (sistолическое артериальное давление 130–39 мм рт. ст. и/или диастолическое артериальное давление 80–89 мм рт. ст.) с риском развития гипертензивных расстройств беременных. Так, выявлено абсолютное увеличение общей распространенности артериальной гипертензии на 17,8% (с 10,3% до 28,1%); 2,1% женщин, которые были реклассифицированы с хронической, а не с гестационной гипертензией, имели самый высокий риск развития преэклампсии по сравнению с женщинами без гипертонии по любому критерию (скорректированное OP 13,58; 95%-ный ДИ 12,49–14,77). В целом использование данных критериев для диагностики артериальной гипертензии привело к улучшению на 20,8% в отношении правильной идентификации преэклампсии в будущем [13].

Основным резервом снижения материнской и перинатальной смертности в настоящее время считаются доклиническая диагностика, прогноз и профилактика преэклампсии. Многочисленные исследования, посвященные изучению и выявлению различных ранних предикторов риска развития преэклампсии, установили наиболее частые клинико-анамнестические факторы гипертензивных расстройств беременных. Среди них первая беременность, наличие преэклампсии и эклампсии в анамнезе, возраст беременных до 18 лет и свыше 35 лет, интервал между родами до 2 лет и свыше 10 лет, отягощенный семейный анамнез по преэклампсии, многоплодная беременность, экстрагенитальные заболевания матери, в том числе хроническая артериальная гипертензия [14].

Хроническая гипертензия осложняет от 1% до 2% беременностей, и показатели этого заболевания растут [15]. У женщин с хронической артериальной гипертензией повышенены материнские и перинатальные осложнения. По данным систематического обзора (55 исследований, 795 221 беременность), у женщин с хронической артериальной гипертензией частота сочетанной преэклампсии составляет 26% [16]. Хотя у некоторых женщин с хронической гипертензией наблюдается некоторое снижение артериального давления во время беременности, риск присоединения преэклампсии увеличивается в 5 раз, что повышает риск неблагоприятных исходов [17]. В исследовании P. Wu, C.A. Chew-Graham и др. оценена хроническая артериальная гипертензия как отдельная подгруппа при гипертонических расстройствах беременных и показано, что женщины с хронической гипертензией подвергаются еще более высокому риску неблагоприятных исходов по сравнению с женщинами с преэклампсией. Таким образом, популяция беременных с хронической

гипертонией, с присоединившейся преэкламсией и без нее является группой с особенно высоким риском [2].

Помимо факторов риска хронической гипертензии, большую роль играет совместное возникновение двух или более соматических заболеваний, т.е. полиморбидности, у беременных женщин. Однако исследования и практика по-прежнему сосредоточены на роли отдельных хронических состояний, а не на их комбинированном воздействии, и влияние полиморбидности на материнские исходы во время беременности и после родов мало изучено [18]. В систематическом обзоре 2022 г. Hilary K Brown и иные выявили семь исследований, изучающих связь между полиморбидностью до беременности и неблагоприятными исходами матери во время беременности и послеродового периода [19]. Полученные данные свидетельствуют о том, что женщины с полиморбидностью подвергаются повышенному риску (по сравнению с женщинами с одним хроническим заболеванием или без него) тяжелой материнской заболеваемости или смертности. Учитывая высокую распространенность полиморбидности среди беременных [20], а также предварительные результаты исследований, включенных в этот обзор, можно отметить, что существует необходимость в дополнительных исследованиях, изучающих риски неблагоприятных исходов для матерей у женщин с двумя или более состояниями, которые предшествовали беременности.

Присоединение к данным факторам новой коронавирусной инфекции COVID-19 значительно усугубило ситуацию по гипертензивным расстройствам беременных и материнской смертности [21]. Ранние исследования 2019 г. показали, что беременность является независимым фактором риска симптоматического или тяжелого течения COVID-19 [22]. Однако дальнейшие наблюдения демонстрируют, что беременность как таковая не ухудшает исход COVID-19 среди беременных женщин, а скорее искажает факторы во время беременности. Возможно, воздействие на эти факторы может привести к различным результатам для беременных и небеременных женщин с COVID-19. Вполне вероятно, что беременные женщины без этих основных заболеваний не подвергаются непропорционально значительному воздействию SARS-CoV-2 [23].

Во время беременности у женщин происходит физиологическая адаптация, которая предрасполагает их к тяжелым респираторным вирусным заболеваниям, включая SARS-CoV-2. Патогенетические изменения затрагивают сердечно-сосудистую и иммунную системы, систему гемостаза. SARS-CoV-2 проникает в клетку через receptor ангиотензинпревращающего фермента-2 (РАПФ-2), который активируется при нормальной беременности. Активация РАПФ-2 опосредует превращение ангиотензина II (вазоконстриктора) в ангиотензин-(1-7) (вазодилататор) и способствует относительно низкому артериальному давлению, несмотря на активацию других компонентов ренин-ангиотензин-

альдостероновой системы. При связывании с РАПФ-2 SARS-CoV-2 вызывает его подавление, тем самым снижая уровни ангиотензина-(1-7), что может имитировать или усиливать вазоконстрикцию, воспаление и прокоагулопатические эффекты, возникающие при преэклампсии. В результате более высокой экспрессии РАПФ-2 беременные женщины могут подвергаться повышенному риску осложнений от инфекции SARS-CoV-2 [10].

COVID-19 и преэклампсия также имеют дополнительные общие механизмы, такие как дисфункция эндотелиальных клеток и нарушения свертывания крови. Поскольку отличительной чертой преэклампсии является эндотелиальная дисфункция [24], инфицирование SARS-CoV-2 во время беременности может инициировать дисфункцию микрососудистого русла, вызывая эндотелиит.

Некоторые исследования посвящены установлению любой независимой связи между COVID-19 во время беременности и преэклампсией, а также определению влияния этих переменных на материнскую заболеваемость и смертность. Продольное, проспективное обсервационное исследование 2184 беременных женщин после поправки на социально-демографические факторы и состояния, связанные как с COVID-19, так и с преэклампсией, выявило, что соотношение риска преэклампсии оставалось значимым среди всех женщин (коэффициент риска 1,77; 95%-ный ДИ 1,25–2,52) [11]. Систематический обзор и метаанализ 28 исследований с участием 790 954 беременных женщин, среди которых у 15 524 была диагностирована инфекция SARS-CoV-2, также продемонстрировали, что вероятность развития преэклампсии была значительно выше среди беременных с инфекцией SARS-CoV-2, чем среди беременных без нее (7,0% против 4,8%; ОШ 1,62; 95%-ный ДИ 1,45–1,82;  $p<0,00001$ ;  $I^2=17\%$ ; 26 исследований; 95%-ный прогностический интервал отношения шансов 1,28–2,05). К тому же было выявлено статистически значимое увеличение шансов преэклампсии с тяжелыми проявлениями среди беременных женщин с инфекцией SARS-CoV-2 по сравнению с женщинами без инфекции (ОШ 1,76; 95%-ный ДИ 1,18–2,63;  $I^2=58\%$ ; 7 исследований) [25]. Материнская инфекция SARS-CoV-2 в ретроспективном когортном многоцентровом исследовании также была значительно связана с повышенным риском гипертензивных расстройств беременных (ОШ 3,68, 95%-ный ДИ 1,67–8,10) [26].

Однако особый интерес представляет не только установление связи между инфицированием женщины вирусом SARS-CoV-2 во время беременности и развитием у нее гипертензивных расстройств беременных, но и оценка влияния на эту связь таких факторов, как степень тяжести инфекции COVID-19, срок гестации, на котором произошло заражение, и др. Так, результаты ретроспективного когортного исследования, опубликованного в 2021 г., показали двукратное увеличение риска гипертензивных расстройств беременных у пациенток с инфекцией COVID-19 (ОР 1,93; 95%-ный ДИ, 1,13–3,31), однако инфекция COVID-19 не

была связана с тяжестью гипертензивных расстройств беременных, а тяжесть течения COVID-19 не была связана с развитием самих гипертензивных расстройств [27].

В то же время систематический обзор и метаанализ 2021 г. 42 исследований с участием 438 548 беременных женщин продемонстрировали связь инфекции COVID-19 во время беременности с преэклампсией (ОШ 1,33, 95%-ный ДИ от 1,03 до 1,73), причем тяжелая форма COVID-19 была более тесно связана с преэклампсией (ОШ 4,16, 95%-ный ДИ от 1,55 до 11,15) [28].

Только в двух опубликованных на сегодняшний день исследованиях отдельно оценивался такой фактор, как срок гестации, на котором произошло инфицирование вирусом SARS-CoV-2. В дополнительном анализе ретроспективного когортного исследования, установившего связь между инфекцией SARS-CoV-2 во время беременности и частотой гипертензивных расстройств беременных, именно ранняя, но не поздняя коронавирусная инфекция была связана с развитием гипертензивных расстройств беременных (ОР 2,17 [95%-ный ДИ 1,11–4,24] и 1,68 [95%-ный ДИ 0,79–3,57 соответственно]) [27]. Ретроспективное когортное исследование 2019 г. установило, что материнская инфекция SARS-CoV-2 была связана с повышенным риском гипертензивных нарушений беременности по сравнению с беременностями, отрицательными в отношении коронавирусной инфекции, и обнаружило связь между временем инфицирования и частотой гипертензивных расстройств беременных (ОШ 3,68, 95%-ный ДИ 1,67–8,10). Более раннее заражение SARS-CoV-2 приводило к повышенному риску развития гипертензии [26]. Это позволяет предположить, что инфекция COVID-19 может изменить физиологию беременности и увеличить риск развития гипертензивных расстройств беременных с течением времени. Инфекция ближе к сроку родов не связана с развитием гипертензии, что, вероятно, обусловлено недостаточным временем для ее развития в этих случаях [27].

Представляют интерес исследования, в которых не было установлено четкой взаимосвязи между перенесенной во время беременности инфекцией COVID-19 и повышенной частотой гипертензивных расстройств беременных. В популяционном когортном исследовании 721 638 беременных, родивших в период пандемии (пандемическая группа), и беременных, родивших до пандемии (историческая группа), не было получено статистически значимых различий в частоте преэклампсий между исследуемыми группами (879 случаев [0,6%] и 3119 случаев [0,6%] соответственно), а также не выявлено доказательств взаимодействия с существовавшей ранее гипертонией (первородящие:  $p=0,85$ , повторнородящие:  $p=0,61$ ) [29]. Такие же результаты показало и ретроспективное когортное исследование 2021 г. 1008 женщин после поправки на потенциальные искажающие факторы [30]. Отсутствие статистически значимого повышения риска гипертензивных расстройств

беременных на фоне инфекции COVID-19 во время беременности в некоторых исследованиях может быть связано с тем, что в них учитывались смешанные факторы риска гипертензивных расстройств, такие как хроническая артериальная гипертензия. Доля хронической гипертензии в подсчете гипертензивных расстройств беременных, безусловно, должна учитываться, поскольку такая гипертензия сама по себе является одним из кофакторов возникновения преэклампсии.

Необходимо отметить, что коморбидность и полиморбидность беременных женщин также могут оказывать влияние на тяжесть течения коронавирусной инфекции и прогноз, что подтверждают данные о 16 695 беременных женщинах с идентифицированной инфекцией SARS-CoV-2. Наличие любого состояния здоровья (основное заболевание или состояние здоровья, связанное с беременностью) у них было связано с повышенным риском на 39% (ОР 1,39 [95%-ный ДИ 1,26–1,53]), два состояния были связаны с повышенным риском на 59% (ОР 1,59 [95%-ный ДИ 1,37–1,84]), а три или более состояний были связаны с более чем двукратным увеличением риска (ОР 2,31 [95%-ный ДИ 1,84–2,90]) заболевания средней или тяжелой степени или критического состояния по сравнению с женщинами без каких-либо зарегистрированных условий. J. Allotey и соавторы обнаружили, что материнские факторы риска, связанные с тяжелым течением COVID-19 во время беременности, включают высокий индекс массы тела, хроническую гипертензию и ранее существовавший диабет [21]. Статистически значимым установлен риск более тяжелого течения инфекции у лиц с хронической гипертензией до беременности (ОР 1,45, 95%-ный ДИ 1,20–1,76) [31].

Осложнения беременности тем более часты и тяжелы, чем выше показатели артериального давления, а в случае предшествующей гипертензии более выражено возможное воздействие на органы-мишени. Однако наличие сопутствующих заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых, является основным предиктором более тяжелого течения инфекции COVID-19 у людей всех возрастов и у беременных женщин [32].

Предстоит выяснить, связаны ли эти неблагоприятные исходы с беременностью как таковой или зависят от наличия сопутствующих материнских факторов риска, включая высокий индекс массы тела, хроническую гипертензию и ранее существовавший диабет, а также имеется ли связь между тяжестью инфекции COVID-19 и риском гипертензивных расстройств беременных у таких женщин. Если женщина с отягощенным соматическим анамнезом по артериальной гипертензии предположительно будет иметь более тяжелое течение COVID-19, то будет ли это повышать риск развития у нее преэклампсии больше, чем если бы она не перенесла инфекцию SARS-CoV-2 во время беременности? Является ли инфекция SARS-CoV-2 во время беременности самостоятельным фактором риска гипертензивных расстройств беременных?

**Заключение.** Имеющиеся на сегодняшний день данные не позволяют сделать окончательных выводов в отношении взаимосвязи перенесенной во время беременности инфекции SARS-CoV-2 и гипертензивных расстройств беременных. С одной стороны, наличие сердечно-сосудистых факторов риска, включая артериальную гипертензию, ухудшает прогноз инфицирования SARS-CoV-2 при беременности, но, с другой стороны, гипертензивные расстройства беременных встречаются чаще, если инфекция произошла во время беременности. Авторы большинства опубликованных исследований все же предполагают, что среди других неблагоприятных исходов преэклампсия может быть более распространена у беременных женщин с COVID-19. Но вклад таких факторов, как срок гестации, на котором произошло инфицирование, тяжесть течения инфекции COVID-19, а также независимых факторов риска преэклампсии, в частности хронической артериальной гипертензии, еще предстоит оценить. Необходима информация о конкретных рисках среди беременных женщин, чтобы разработать основанные на фактических данных рекомендации по ведению этой уязвимой группы населения.

### Список литературы

1. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J. et al. 2018 ESC guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur. Heart J.* 2018. Vol. 30. P. 3165–3241.
2. Wu P., Chew-Graham C.A., Maas A.H. et al. Temporal Changes in Hypertensive Disorders of Pregnancy and Impact on Cardiovascular and Obstetric Outcomes. *Am J. Cardiol.* 2020. Vol. 125 (10). P. 1508-1516. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.02.029.
3. Lean S.C., Derricott H., Jones R.L., Heazell A.E.P. Advanced maternal age and adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017. Vol. 12 (10). P. e0186287. DOI: 10.1371/journal.pone.0186287.
4. Muijsers H.E.C., Roeleveld N., van der Heijden O.W.H. et al. Consider Preeclampsia as a First Cardiovascular Event. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2019. Vol. 13. P. 21. DOI: 10.1007/s12170-019-0614-0.
5. Lee S.I., Azcoaga-Lorenzo A., Agrawal U. et al. Epidemiology of pre-existing multimorbidity in pregnant women in the UK in 2018: a population-based cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022. Vol. 22 (1). P. 120. DOI: 10.1186/s12884-022-04442-3.
6. Kersten I., Lange A.E., Haas J.P. et al. Chronic diseases in pregnant women: prevalence and birth outcomes based on the SNiP-study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014. Vol. 14. P. 75. DOI: 10.1186/1471-2393-14-75.

7. Brown H.K., McKnight A., Aker A. Association between pre-pregnancy multimorbidity and adverse maternal outcomes: A systematic review. *J. Multimorb Comorb.* 2022. Vol. 30. DOI: 10.1177/26335565221096584.
8. Lee K., Brayboy L., Tripathi A. Pre-eclampsia: a Scoping Review of Risk Factors and Suggestions for Future Research Direction. *Regen Eng Transl Med.* 2022. P. 1-13. DOI: 10.1007/s40883-021-00243-w.
9. Adhikari E.H., Moreno W., Zofkie A.C. et al. Pregnancy Outcomes Among Women with and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *JAMA Netw Open.* 2020. Vol. 3 (11). P. e2029256. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.29256.
10. Narang K., Enninga E.A.L., Gunaratne M.D.S.K. et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. *Mayo Clin Proc.* 2020. Vol. 95 (8). P. 1750-1765. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.05.011.
11. Papageorghiou A.T., Deruelle P, Gunier R.B. et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study. *Am J. Obstet Gynecol.* 2021. Vol. 225 (3). P. 289.e1-289.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.05.014.
12. Клинические рекомендации «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде». ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ), ООО «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов» (AAP), ООО «Ассоциация акушерских анестезиологов-реаниматологов» (AAAP), 2021. 6 с.
13. Bello N.A., Zhou H., Cheetham T.C. et al. Prevalence of Hypertension Among Pregnant Women When Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guidelines and Association with Maternal and Fetal Outcomes. *JAMA Netw Open.* 2021. Vol. 4 (3). P. e213808. Erratum in: *JAMA Netw Open.* 2021. Vol. 4 (4). P. e2112000. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.3808.
14. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Am J. Obstet Gynecol.* 2019. Vol. 145. Is. S1. P.1-33. DOI: 10.1002/ijgo.12802.
15. Ananth C.V., Duzyj C.M., Yadava S. et al. Changes in the Prevalence of Chronic Hypertension in Pregnancy, United States, 1970 to 2010. *Hypertension.* 2019. Vol. 74 (5). P. 1089-1095. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12968.
16. Bramham K., Parnell B., Nelson-Piercy C. et all. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2014. Vol. 348. P. 2301.
17. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J. Obstet Gynecol.* 2000. Vol. 183 (1). P. S1-S22.

18. Beeson J.G., Homer C.S.E., Morgan C., Menendez C. Multiple morbidities in pregnancy: Time for research, innovation, and action. *PLoS Med.* 2018. Vol. 15 (9). P. e1002665. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002665.
19. Hilary K. Brown, Anthony McKnight, Amira Aker First. Association between pre-pregnancy multimorbidity and adverse maternal outcomes: A systematic review. 2022. DOI: 10.1177/26335565221096584.
20. Lee S.I., Azcoaga-Lorenzo A., Agrawal U. et al. Epidemiology of pre-existing multimorbidity in pregnant women in the UK in 2018: a population-based cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022. Vol. 22 (1). P. 120. DOI: 10.1186/s12884-022-04442-3.
21. 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.
22. Oakes M.C., Kernberg A.S., Carter E.B. et al. Pregnancy as a risk factor for severe coronavirus disease 2019 using standardized clinical criteria. *Am J. Obstet Gynecol MFM.* 2021. Vol. 3 (3). P. 100319.
23. Sheila Santa, Derek A. Doku, Charles O. Olwal et al. Paradox of COVID-19 in pregnancy: are pregnant women more protected against or at elevated risk of severe COVID-19? *Future Microbiol.* 2022. DOI: 10.2217/fmb-2021-0233.
24. Opichka M.A., Rappelt M.W., Guterman D.D. et all. Dysfunction in Preeclampsia. *Cells* 2021. Vol. 10. P. 3055. DOI: 10.3390/cells10113055.
25. Conde-Agudelo A., Romero R. SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J. Obstet Gynecol.* 2022. Vol. 226 (1). P. 68-89. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.07.009.
26. Baracy M. Jr, Afzal F., Szpunar Smet all. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a retrospective cohort study. *Hypertens Pregnancy.* 2021. Vol. 40 (3). P. 226-235. DOI: 10.1080/10641955.2021.1965621.
27. Rosenbloom J.I., Raghuraman N., Carter E.B., Kelly J.C. Coronavirus disease 2019 infection and hypertensive disorders of pregnancy. *Am J. Obstet Gynecol.* 2021. Vol. 224 (6). P. 623-624. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.03.001.
28. Wei S.Q., Bilodeau-Bertrand M., Liu S., Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2021. Vol. 193 (16). P. e540-E548. DOI: 10.1503/cmaj.202604.
29. Snelgrove J.W., Simpson A.N., Sutradhar R. et al. Preeclampsia and Severe Maternal Morbidity During the COVID-19 Pandemic: A Population-Based Cohort Study in Ontario, Canada. *J. Obstet Gynaecol Can.* 2022. P. S1701-2163(22)00243-2. DOI: 10.1016/j.jogc.2022.03.008.

30. Chornock R., Iqbal S.N., Wang T. et al. Incidence of Hypertensive Disorders of Pregnancy in Women with COVID-19. *Am J. Perinatol.* 2021. Vol. 38 (8). P. 766-772. DOI: 10.1055/s-0041-1727167.
31. Romeo R. Galang, Suzanne M. Newton, Kate R. Woodworth et all. Risk Factors for Illness Severity Among Pregnant Women with Confirmed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection—Surveillance for Emerging Threats to Mothers and Babies Network, 22 State, Local, and Territorial Health Departments, 29 March 2020–5 March 2021. *Clinical Infectious Diseases.* 2021. Vol. 73. P. S17–S23.
32. Alzoughool F., Abumweis S., Alanagreh L., Atoum M. Associations of pre-existing cardiovascular morbidity with severity and the fatality rate in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Osong Public Health Res Perspect.* 2022. Vol. 13 (1). P. 37-50. DOI: 10.24171/j.phrp.2021.0186.