

Doktori (PhD) értekezés tézisei

**Komplex immunológiai és hemosztazeológiai vizsgálatok SARS-CoV-2 vírusfertőzéssel szövődött terhességben**

Dr. Tóth Eszter Lilla

Témavezető:

Dr. Krasznai Zoárd Tibor, PhD



DEBRECENI EGYETEM

Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola

Debrecen, 2026

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
elméleti orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Tóth Eszter Lilla okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Molekuláris Orvostudomány doktori iskolája  
(Membránbiofizikai kérdések és vizsgálómódszerek programja) keretében

Témavezető: Dr. Krasznai Zoárd Tibor, PhD

Az értekezés bírálói:

Dr. Tarr Tünde, PhD

Dr. Melczer Zsolt, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Csernoch László, az MTA doktora

tagok: Dr. Oláh Zsolt Csaba, PhD

Dr. Keresztúri Attila, PhD

Az értekezés védésének helye és időpontja:

Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Intézet „A” épület  
tanterme

2026. március 30., 13 óra

## **BEVEZETÉS**

### **SARS-CoV-2 vírusfertőzés, klinikum, diagnosztika**

A COVID-19 megbetegedés első eseteit 2019 decemberében Wuhan városában, Hubei tartományban, Kínában jelentették. A járványt 2020. március 11-én az Egészségügyi Világszervezet (WHO) világjárvánnyá nyilvánította. A fertőzés hátterében a Coronaviridae családba tartozó SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2) vírus igazolódott.

A fertőzés cseppfertőzéssel terjed, a fertőzött személy tüsszentés, köhögés révén a levegőbe juttatja vírust. A SARS-CoV-2 tüske fehérjéjének segítségével lép a hámsejtekbe endocitózis vagy a membrán fúziója révén, az angiotenzin-konvertáló enzim-2 (ACE2) receptorhoz kötődve.

Ezen receptorok a szervezet számos területén megtalálhatóak, de a vírus szempontjából kiemelt jelentőségűek a tüdő alveolusain, a szív- és érrendszeren, a gasztrointesztinális (GI) traktuson, a veséken és a placentán lévők. A vírus RNS-ét a citoplazmába bocsátja, replikálódik, majd az extracelluláris térbe és keringésbe jutva kialakul a viraemia. A fertőzés során aktiválódik mind a celluláris, mind a humorális immunrendszer. A SARS-CoV-2 vírus által okozott COVID-19 megbetegedés első leírása óta ismert, hogy a fertőzés jelentősen emeli a trombózis rizikót és befolyással van a hemosztázis egyensúlyára. A COVID-19 asszociált koagulopathia ma már egy önálló entitás. A patomechanizmus során a koronavírus fertőzés következtében kialakuló fokozott immunválasz, citokin vihar következtében az endothelsejtek aktivációja, károsodása és diszfunkciója miatt a koagulációs és fibrinolitikus kaskád aktiválódik több mechanizmus révén, amely során aktiválódnak a vérlemezkék, fokozódik a trombin generáció, a fehérvérsejtek aktivációját követően neutrophil extracelluláris csapdák jönnek létre. A komplement rendszer is aktiválódik, a természetes antikoaguláns útvonalak és a fibrinolízis diszregulációja alakul ki.

A SARS-CoV-2 vírus által okozott COVID-19 megbetegedés súlyosabb tünetekkel és lefolyással járhat idős emberek, krónikus betegséggel élők (pl.: diabetes mellitus, hipertonia), immunhiányos vagy immunkomprimált (pl.: immunszuppresszív terápia, szteroid kezelés) állapotban lévők esetén. A fertőzést követően a lappangási idő 2-14 nap közötti, variánstól függően a leggyakoribb tünetek a szagló-és ízlelőképesség elvesztése, levertség, láz, köhögés, fejfájás, izom-és ízületi fájdalmak, hányinger és hasmenés. A fertőzöttek jelentős része tünetmentes vagy enyhe-középsúlyos tünetekkel átvészeli a fertőzést, míg 10-20%-nál,

leggyakrabban társbetegségek esetén súlyos állapot, légzési elégtelenség, tüdőgyulladás, annak felülfertőződése esetén szepszis, a gyulladással járó fokozott termelődésével járó, úgynevezett citokinvihar később többszervi elégtelenség (MOF) alakulhat ki.

A járvány kezdetétől fogva több nemzetközi szervezet is (WHO, NHS) a COVID-19-ben szenvedő betegek légzési és klinikai állapota alapján javasolja súlyossági besorolást. Ez a megközelítés segítheti a terápiás döntések meghozatalát, valamint előre jelzi a klinikai állapotromlás kockázatát a kórházi felvétel során. Fontos azonban kiemelni, hogy a COVID-19 jellegzetesen klinikai, funkcionális és radiológiai szempontból is disszociált betegség, és gyakran jól tolerált hipoxémiát okoz, amely nem tükrözi pontosan a betegség súlyosságát.

A betegség megfelelő kezeléshez a korai felismerés elengedhetetlen. A vírus örökítőanyagát orr-garat vagy torok törlésből vett minta PCR (polimeráz láncreakció) analízise során ki lehet mutatni. A PCR vizsgálatok mellett, az úgynevezett gyors tesztek (RAT, rapid antigen test) is segíthetik a diagnosztikát. Az átfertőzés, megfelelő oltási válasz kimutatására nukleokapszid és spike-protein elleni immunglobulinokat kimutató szerológiai (IgG, IgM) vizsgálat végezhető. A laboratóriumi vizsgálatok során emelkedés figyelhető meg az akut fázis fehérjék (C-reaktív protein, ferritin), egyes citokinek (pl.: TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6, IL-7, G-CSF) és a transzaminázok szintjében.

COVID-19 asszociált koagulopathia esetén a leggyakrabban észlelt eltérések közé tartozik a D-dimer szint emelkedése (a fibrin lebomlási terméke, mely a fibrinképződés és fibrinolízis biomarkereként szolgál), mérsékelt trombocitopénia, valamint az enyhén megnyúlt protrombin idő. A járvány elején Huang és munkatársai beszámoltak arról, hogy az intenzív osztályon kezelt COVID-19-betegek D-dimer szintje jelentősen magasabb, mint a nem intenzív osztályos betegeké. Guan és munkatársai szerint a trombocitopénia (<150 G/L) előfordulási aránya 36,2%, az intenzív osztályos betegek körében pedig 57,7% volt. Egy alcsoport-elemzés alapján a trombocitopénia ötszörös kockázatot jelentett a súlyos COVID-19 kialakulására. A fibrinogén szint a COVID-19 betegség során emelkedik, különösen ARDS esetén, ez megfelel egy gyulladással járó válasznak, ugyanakkor a szakirodalmi adatok alapján nem prognosztikai marker. Az emelkedett fibrinogén szint hozzájárulhat a plazma hiperviskozitáshoz, ami fokozza az endothelkárosodás és trombózis kockázatát.

Megnyúlt APTI is megfigyelhető volt a súlyos betegek esetében, amelynek megnyúlása a normál plazmával végzett keverési próba esetén sem korrigált, lupus anticoagulans jelenlétét is kimutatták. Ezért az eltérés klinikai jelentősége bizonytalan, de felhívja a figyelmet arra, hogy az APTI megnyúlás kivizsgálást igényel, és nem jelent kontraindikációt az antikoagulációra.

Az endothel aktiváció laborparaméterei lehetnek: lymphopenia, trombocitopénia, emelkedett VWF és VIII-as faktor szintek. A tromboelasztográfiás vizsgálatok (TEG) szintén igazolták a hiperkoagulabilitást COVID-19 megbetegedés esetén intenzív osztályos betegek TEG-paramétereit tekintve, de fontos, hogy ez az állapot nem járt együtt a természetes antikoaguláns faktorok (antitrombin, protein C, protein S) szignifikáns csökkenésével.

### **COVID-19 megbetegedés a terhesség során**

Más vírusfertőzésekhez hasonlóan a 24. terhességi hetet követően a COVID-19 fertőzés is növelheti a kedvezőtlen terhességi kimenetelek – például magzati növekedési retardáció, koraszülés és perinatális halálozás, preeclampsia, eclampsia – előfordulási gyakoriságát.

2020 januárja óta több esettanulmány és kohorszvizsgálat számolt be a COVID-19 fertőzés terhesség alatti klinikai megjelenéséről és lefolyásáról. A súlyos COVID-19 előfordulása terhesek körében nem tűnt gyakoribbnak, az átlag népességhez képest, a legtöbb esetben a fertőzést a harmadik trimeszterben kapták el és enyhe vagy közép súlyos tüneteket mutattak, csak egy kisebb hányaduk szorult intenzív terápiás ellátásra. Több koraszülés is előfordult, ezek azonban részben iatrogén eredetűek voltak – vagy az anyai állapot rosszabbodása, vagy egyéb, COVID-19-től független szülészeti komplikációk miatt történt beavatkozás eredményeként.

A terhesség alatt az immunrendszer alkalmazkodik ahhoz, hogy lehetővé tegye egy félig idegen genetikai állományú magzat fejlődését, ami az immunválasz megváltozását eredményezi a fertőzésekre adott reakciók során is. A megváltozott gyulladási válasz több tényezővel magyarázható. A CD4+ T-sejtpopuláció eltolódása a Th2 irányába, amely elősegíti a humorális immunválaszt a celluláris válasszal szemben. Ez a csökkent Th1-aktivitás a vírusfertőzött sejtek eltávolításának hatékonyságát rontja. Ugyanakkor a SARS-CoV-2 fertőzés során túlzott Th1 és Th2 válasz is hozzájárulhat a súlyos COVID-19 kialakulásához. A természetes ölősejtek (NK-sejtek) száma csökken várandósság során a keringésben, amely módosíthatja a vírusok eliminációját. A plazmacitoid dendritikus sejtek száma is csökken, amely kedvezőtlenül befolyásolhatja az immunválaszt, mivel ezen sejtek a vírusellenes védekezésben kulcsszerepet játszó 1-es típusú interferonok fő forrásai.

A progeszteron immunszabályozó hatású szteroid hormon, amelynek magas szintje kedvező lehet a vírusok által okozott tüdőkárosodások helyreállításában. Az adaptív és veleszületett immunrendszer sajátosságai egyaránt befolyásolhatják a SARS-CoV-2 fertőzésre adott válasz alakulását a terhes nők esetében, és részben magyarázhatják, miért jelenthet a terhesség sajátos kockázatot egyes vírusfertőzésekkel szemben.

A hemosztázist tekintve az egyébként is fennálló hiperkoagulációs állapot és trombózis kockázat tovább fokozódik, így tovább nő a tromboembóliás események kialakulásának esélye is.

A terhesség során bekövetkező anyai vaszkuláris adaptációk kulcsszerepet játszanak az optimális terhességi kimenetek elérésében. Az implantáció idején a méh spirális arteriolái átalakulnak, és olyan üregeket (szinuszokat) képeznek, amelyekből később a placenta bolyhai alakulnak ki. Emellett a szisztémás érrendszer is jelentős fiziológia is jelentős változásokon megy keresztül. A fokozott vazodilatáció hatása a tüdő endothelsejtjeinek működésére; ideértve az immunsejtek tapadását és a véralvadás aktiválódását.

A preeclampsia egy többszervi és multifaktoriális eredetű, terhességhez társuló hipertóniás kórkép, amelynek kialakulásában a placenta központi szerepet játszik, pontos kiváltó oka azonban mindmáig nem ismert. Előfordulási gyakorisága megközelítőleg 5%. Preeclampsia esetén a középídőtől a terhesség végéig az érelenállás nem csökken kellő mértékben, ami end diszfunkcióval társul. Mivel az endothelsejtek működésének fontos szerepe lehet a COVID-19 kialakulásában és súlyosbodásában, azon várandósok, akik preeclampszában szenvednek, különösen veszélyeztetettek lehetnek a fertőzés esetén.

Terhes és gyermekágyas nők esetében, akiknél súlyos gyulladásos formában zajlik le a COVID-19 fertőzés, a preeclampsia előfordulásának magasabb aránya figyelhető meg, valamint ezekben az esetekben gyakran súlyos tünetek is jelentkeztek (2–3-szoros gyakorisággal), és számos esetben HELLP-szindróma is kialakulhat.

## **CÉLKITŰZÉS**

Munkánk során célunk volt megvizsgálni az igazoltan SARS-CoV-2 fertőzött, 24-40. terhességi hétben járó gravidákban a COVID-19 asszociált koagulopathia hemosztázis markereit és egyes gyulladásos citokinek/kemokinek szintjét. Célul tűztük ki, hogy az eredményeinket életkorban és gesztációs hétben megegyező egészséges várandósok eredményeivel összehasonlíjuk, valamint megvizsgáljuk azt, hogy az eredmények összefüggésben állnak-e a szülés kimenetelével.

További célkitűzésünk volt annak vizsgálata, hogy egy COVID-19-cel összefüggésben bekövetkező III. trimeszteri intrauterin magzati elhalás esetén azonosíthatóak-e elváltozások a fenti markerekben, az anyai és gesztációs korban illesztett kontroll (nem SARS-CoV-2 fertőzött) várandósok értékeihez viszonyítva.

## **BETEGEK ÉS MÓDSZEREK**

### **Betegek és mintavétel**

Munkánk során a prospektív, obszervációs eset-kontroll tanulmányba a 24-40. gesztációs hétben járó várandósok beválogatása a Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján történt. A tanulmány a Debreceni Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Kutató Tanszékével kollaborációban zajlott. A tanulmányban igazoltan akut SARS-CoV-2 vírus fertőzött (COVID-19+), illetve életkorban és gesztációs hétben illesztett, a fertőzés szempontjából biztosan negatív várandósokat (kontroll csoport) vizsgáltunk. A vizsgálatba történő beválogatás kizárólag tájékozott beleegyezést követően történt. Az akut fertőzés minden résztvevő esetében SARS-CoV-2 RT-PCR és/vagy anti-SARS-CoV-2 antigén teszttel lett igazolva vagy került kizárára (Genedia, St. Ingbert, Németország). A kontroll csoport mellett egy poszt-COVID-19 alcsoportot is elkülönítettünk, amelyben a beválogatott várandósok a terhesség során SARS-CoV-2 fertőzésen estek át, de a negatív SARS-CoV-2 RT-PCR és/vagy anti-SARS-CoV-2 antigén teszt legalább 10 nappal, de legfeljebb 90 nappal az első, dokumentált SARS-CoV-2 fertőzés után (pozitív SARS-CoV-2 RT-PCR és/vagy anti-SARS-CoV-2 gyors antigén teszttel igazolva) volt.

A várandósok beválogatása 2021 márciusában kezdődött és 2022 decemberében fejeződött be, a COVID-19 pandémia 3., 4. és 5. hulláma alatt, amelyet főként a SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variáns dominált. A kizárási kritériumok közé tartozott az artériás vagy vénás trombotikus esemény a terhesség alatt, ismert súlyos trombofilia vagy vérzékenységi hajlam, rosszindulatú daganat és a beleegyezés hiánya. A COVID-19+ csoportban a betegség súlyosságát a Nemzeti Egészségügyi Intézetek (National Institutes of Health, NHS) és az Egészségügyi Világszervezet COVID-19 klinikai kezelési irányelvei alapján értékeltük a felvételkor (aszimptomatikus, enyhe, középsúlyos, súlyos vagy kritikus betegség).

Minden várandósságot nyomon követtünk, valamint a terhesség, a szülés és a posztpartum időszak részletes klinikai paramétereit (beleértve a terhességgel kapcsolatos komplikációkat, például preeclampsia, HELLP (haemolysis elevated liver enzymes low platelet) szindróma, szülési lehetőségek: spontán/vákuumos vagy császármetszés, szülés utáni vérzéses vagy trombotikus komplikációk, gyógyszerek stb.) is regisztráltuk a szülést követő 6. hétig. Az újszülöttek perinatalis adaptációját, beleértve az 1, 5 és 10 perces Apgar státuszt szintén rögzítettük.

## **Mintavétel és rutin laboratóriumi mérések**

A mérésekhez használt perifériás vénás vérminta vétele minden esetben betegfelvételnél történt. Az COVID-19+ kohorsz esetén a felvételi vérminta levételére minden esetben még a gyógyszeres terápia és/vagy az alacsony molekulatömegű heparin (LMWH) profilaxis megkezdése előtt került sor. A rutin laboratóriumi vizsgálatok (ionok, szérumszén-dioxid koncentráció, máj- és vesefunkció, nagy szenzitivitású C-reaktív protein vizsgálat, teljes vérkép) meghatározását standard laboratóriumi módszerek alapján (Roche Diagnostics, Mannheim, Németország és Sysmex Europe GmbH, Hamburg, Németország) a Debreceni Egyetem Laboratóriumi Medicina Intézetében végeztük. A hemosztázis vizsgálatokhoz 0.109 M nátrium-citráttal alvadásgátolt (Becton Dickinson, Franklin Lane, NJ) vérmintákból trombocita szegény plazmamintákat készítettünk (kétszeri centrifugálás, 15 percig, 1500 G, szobahőmérsékleten). A hemosztázis szűrőtesztek meghatározása (protrombin idő, aktivált parciális tromboplastin idő, trombin idő) BCS koagulométeren a rutin protokollt követve történt (Siemens Healthcare Diagnostic Products, Marburg, Németország). A speciális hemosztázis vizsgálatok végzéséhez a citráttal alvadásgátolt plazmamintákat egyedi kóddal ellátva  $-80^{\circ}\text{C}$ -on tároltuk.

## **Speciális hemosztázis vizsgálatok**

A kvantitatív D-dimer szintek meghatározása immunturbidimetriás módszerrel (Innovance D-dimer) történt BCS koagulométeren a gyári protokoll leírását követve (Siemens Healthcare Diagnostic Products, Marburg, Németország). Az  $\alpha_2$ -PI aktivitás és a plazminogén aktivitás meghatározása kromogén tesztek segítségével, a Siemens cég kereskedelmi forgalomban kapható módszereinek gyári protokollját követve zajlott BCS-XP koagulométeren. A plazmaminták fibrinogén szintjének meghatározása Clauss módszer szerint történt. A plazma XIII-as faktor aktivitás meghatározását ammónia felszabaduláson alapuló eljárással végeztük a kereskedelmi forgalomban lévő reagens kit irányelveit követve (REA-chrom FXIII kit, Reanalker, Budapest, Magyarország). A FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> antigén szintek meghatározása a Debreceni Egyetem, Laboratóriumi Medicina Intézet, Klinikai Laboratóriumi Kutató Tanszékén kifejlesztett in house szendvics ELISA módszerrel történt. A PAI-1 antigén meghatározása a várandósok plazmamintájából, a gyártói protokoll lépései alapján szendvics típusú ELISA módszerrel (Technoclone, Bécs, Ausztria) történt. A trombin generációs vizsgálatokat a Thrombinoscope CAT assay (Calibrated Automated

Thrombogram, Maastricht, Hollandia) segítségével végeztük a gyártó utasításai szerint. Az in vitro alvadék-lízis vizsgálat során a vizsgált plazma mintákból alvadékot képeztünk rekombináns szöveti faktorról és foszfolipiddel, majd rt-PA hozzáadásával indukáltuk a lízist, melyet turbidimetriás módszerrel monitoroztunk. Az általunk alkalmazott vizsgálati módszer alapjául már a korábban megjelent publikációk metodikái szolgáltak. A CLA során valamennyi mintát négy párhuzamos méréssel vizsgáltunk.

### **Inflammatorikus citokinek/kemokinek vizsgálata**

A citokin profil meghatározása a várandósok mintájából, a gyártói protokoll lépései alapján történt gyöngy alapú fluoreszcens immunoassay (LEGENDplex™ Human Inflammation Panel, BioLegend, San Diego, Kalifornia). A panel segítségével 13 humán inflammatorikus citokin (IL-1 $\beta$ , IFN- $\alpha$ 2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , MCP-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23, IL-33) egyidejű meghatározása történt. A mintákat áramlási citométeren (BD FACS Canto II, BD Biosciences, San Jose, CA, USA), detektáltuk és az analízishez a LEGENDplex™ Data Analysis Software V8.0 (BioLegend) alkalmaztuk.

## **EREDMÉNYEK**

### **A vizsgált kohorsz klinikai alapadatai és a rutin laboratóriumi vizsgálatok eredményei**

A vizsgálatba összesen 200 várandós került beválogatásra: 100 COVID-19+ gravida, továbbá a kontrollcsoportba életkorban és terhességi hétben illesztett 32 poszt-COVID-19 várandós és 68, a fertőzés szempontjából negatív (kontroll) gravida került beválogatásra. A COVID-19+ gravidák átlagéletkora  $29 \pm 5$  év, míg a gesztációs hetek mediánja 38 (IQR: 35-39) hét volt. A betegség súlyosságát a Nemzeti Egészségügyi Intézetek (National Institutes of Health, NHS) COVID-19 klinikai irányelvei alapján értékeltük, így a beválogatott várandósok jelentős százaléka tünetmentes volt, vagy csak enyhe felső légúti tünetekkel rendelkezett. és csak 9%-nak volt volt, közép súlyos vagy súlyos tünete. A beválogatott várandósok között kritikus állapotú beteg nem fordult elő.

SARS-CoV-2 elleni védőoltásban szignifikánsan kevesebben részesültek a COVID-19+ csoportban (15%), mint a poszt-COVID-19 (40%) és kontroll (31%) csoportokban ( $p=0,003$ ). A vizsgált kohorszban várandósság során adott oltások aránya 7/15, 8/13, 20/20 volt a COVID-19+, a poszt-COVID-19 és kontroll csoportban. A vakcinációk a nemzetközi ajánlásoknak

megfelelően anti-SARS-CoV-2 mRNS alapú (Pfizer-BioNTech BNT162b2 vagy Moderna mRNS-1273) oltóanyagokkal történtek.

A rutin laboratóriumi vizsgálati paraméterek tekintetében az összfehérvérsejtszám szám, a neutrophil szám, az eosinophil szám, a lymphocyta szám, a vörösvértest, a hemoglobin és a  $\gamma$ -glutamil-transzferáz érték esetén volt szignifikáns különbség megfigyelhető, míg a többi rutin laboratóriumi paraméter nem mutatott eltérést a csoportok között.

### **A vizsgált kohorsz koagulációs profilja**

A hemosztázis szűrőtesztek esetén a PI vizsgálatokor nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között. Az APTI esetén szignifikáns megnyúlás volt megfigyelhető a COVID-19+ csoportban a kontrollokhoz képest (COVID-19+ medián: 27,0 sec, IQR: 25,5-29,5 sec, kontroll medián: 24,9 sec, IQR: 23,1-25,5 sec,  $p < 0,001$ ). Hasonló APTI megnyúlás volt megfigyelhető a poszt-COVID-19 csoportban kontrollokhoz képest (poszt-COVID-19 medián: 26,4 sec, IQR: 24,8-27,9 sec, kontroll medián: 24,9 sec, IQR: 23,1-25,5 sec,  $p < 0,001$ ). A TI esetén a COVID-19+ csoportban szignifikáns megnyúlást találtunk a kontrollokhoz képest (COVID-19+ medián: 16,3 sec, IQR: 15,7-17,5 sec, kontroll medián: 15,9 sec, IQR: 15,5-16,5 sec,  $p = 0,0179$ ). A fibrinogén szint vizsgálatokor nem volt szignifikáns eltérés megfigyelhető a csoportok között, a szakirodalmi adatokkal megegyezően a fiziológiás terhességnek megfelelően határérték feletti szinteket tapasztaltunk a vizsgált paraméter esetén. A COVID-19+ csoportban néhány kiugróan alacsony fibrinogén szint (1,5 g/L alatti) is megfigyelhető volt, amely hozzájárulhatott az esetükben tapasztalt megnyúlt TI-höz a kontrollokhoz képest. A FVIII aktivitás vizsgálatának során szignifikánsan alacsonyabb aktivitást tapasztaltunk a COVID-19+ csoportban a kontroll gravidákhoz képest (COVID-19+ átlag: 180,8 %, SD:57,9 %, kontroll átlag: 198,0 % SD:47,27 %), amely magyarázhatja az esetükben tapasztalt megnyúlt APTI-t. A VWF antigén szint esetén szignifikánsan magasabb szintet tapasztaltunk a COVID-19+ csoportban a poszt-COVID-19 csoporthoz képest (COVID-19+ medián: 269,5 %, IQR: 215,2-364,6 %, poszt-COVID-19 medián: 286,9%, IQR: 216,7-312,6 %,  $p = 0,0376$ ). A TG vizsgálatokor a COVID-19+ csoportban szignifikánsan alacsonyabb peak trombin volt megfigyelhető a kontrollokhoz képest (COVID-19+ medián: 527 nM, IQR:444,5-638 nM, kontroll medián: 587 nM, IQR: 523,5-671 nM) Az ETP értéke a COVID-19+ csoportban alacsonyabb volt a kontroll gravidákhoz képest (COVID-19+ medián: 2475 nM\*perc, IQR: 2057-2827 nM\*perc, kontroll medián: 2694 nM\*perc, IQR: 2356-3005 nM\*perc). A COVID-19+ és poszt-COVID-19 csoportban a kontrollokhoz képest szignifikánsan alacsonyabb FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> és FXIII-B szinteket (COVID-19+ medián: 13,7 mg/L, IQR: 10,3-17,3 mg/L, poszt-

COVID-19 medián: 12,8 mg/L, IQR: 11,36-17,9 mg/L, kontroll medián: 19,09 mg/L, IQR: 14,3-25,4 mg/L,  $p < 0,001$ ) tapasztaltunk, valamint a COVID-19+ várandósok esetén közel felüknek volt a FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> (COVID-19+ medián: 23,4 mg/L, IQR: 17,8-28,8 mg/L, poszt-COVID-19 medián: 24,5 mg/L, IQR: 18,3-30,6 mg/L, kontroll medián: 28,4 mg/L, IQR: 25,1-37,4 mg/L,  $p < 0,001$ ) szintje a referencia érték alsó határa alatt.

### **A vizsgált kohorsz fibrinolitikus profilja**

A D-dimer szint vizsgálata esetén nem tapasztaltunk szignifikáns eltérést a csoportok között, de a COVID-19+ csoportban néhány kiugróan magas D-dimer érték is megfigyelhető volt. A plazminogén esetén szignifikánsan alacsonyabb szintek voltak megfigyelhetőek a COVID-19+ csoportban a többi vizsgált csoporthoz képest (COVID-19+ medián: 162 %, IQR: 142-190 %, poszt-COVID-19 medián: 182 %, IQR: 162-203%,  $p = 0,0204$ , kontroll medián: 174 %, IQR: 164-196 %,  $p = 0,0111$ ). A fibrinolízis fő inhibitorainak vizsgálatakor a  $\alpha 2$ -PI -t tekintve szignifikánsan magasabb aktivitást tapasztaltunk a COVID-19+ csoportban a poszt-COVID-19 csoporthoz képest (COVID-19+ medián: 110 %, IQR: 98-118 %, poszt-COVID-19 medián: 96 %, IQR: 90-112 %,  $p = 0,0423$ ), míg a PAI-1 antigén aktivitás esetén nem találtunk szignifikáns eltérést az egyes csoportok között. Az alvadék-lízis vizsgálatakor jelentős különbséget láttunk a csoportok között. A COVID-19+ csoportban a lízis szignifikánsan gyorsabban zajlott a kontroll gravidák csoportjához képest (COVID-19+ 50% CLT medián: 30,0 perc, IQR: 23,2-45,3 perc, kontroll medián: 48,7 perc, IQR: 36,7-63,0 perc,  $p < 0,001$ ). Szignifikánsan megrövidült 50%-os CLT volt megfigyelhető a poszt-COVID-19 csoportban a kontroll csoporthoz viszonyítva (poszt-COVID-19 medián: 30,7 perc, IQR: 24,8-46,8 perc,  $p = 0,0143$ ). A CLA AUC vizsgálatakor a COVID-19+ csoportban csökkent érték volt megfigyelhető a kontrollokhoz képest (COVID-19+ átlag: 27,1 OD/perc, SD: 8,3, kontroll átlag: 32,5 OD/perc, SD: 6,9,  $p = 0,0003$ ).

### **A vizsgált kohorsz citokin/kemokin profilja**

A COVID-19+ csoportban a vártan megfelelően szignifikánsan emelkedett IFN- $\alpha 2$ , MCP-1, IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10, IL-12p70, IL-17A, IL-18, IL-23 és IL-33 szinteket tapasztaltunk a kontroll csoporthoz képest. A poszt-COVID-19 csoportban az IFN- $\alpha 2$ , MCP-1, IL-6 és IL-10 citokinek esetén tapasztaltunk különbséget a kontrollokhoz képest. A vizsgált citokineket tekintve az IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-8 esetén nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között.

## **A citokin/kemokin profil és a koagulációs és fibrinolitikus paraméterek közötti összefüggés a vizsgált populációkban**

Akut COVID-19 megbetegedésben szenvedő várandós nők esetében szignifikáns pozitív korrelációt figyeltük meg az APTI és a TI esetén a vizsgált gyulladásos citokinek/kemokinek egy részhalmaza között, beleértve az IL-6, INF- $\alpha$ 2, MCP-1, IL-10, és IL-18 citokineket/kemokineket. Ugyanakkor szignifikáns negatív összefüggést találtunk a trombin generáció (ETP, peak trombin) mértéke és ugyanazon gyulladásos citokinek között. Ezzel szemben a VWF szintek csak az IL-6-tal mutattak pozitív korrelációt. A vizsgált citokinek közül az IL-6 volt az egyetlen, amely szignifikáns korrelációt mutatott a fibrinolízis markereivel a COVID-19 pozitív csoportban, beleértve a FXIII-B és a plazminogén szintekkel való szignifikáns negatív korrelációt, valamint a D-dimer szintekkel való mérsékelt, de szignifikáns pozitív korrelációt. Figyelemre méltó, hogy a hőtésképelemzés eltérő mintázatot tárt fel a gyulladásos citokinek és a vizsgált hemosztázis paraméterek közötti összefüggésekben a poszt-COVID-19 csoportban. Ezen csoportban a fibrinogén, az FVIII aktivitás, és a VWF szintek pozitív korrelációt mutattak a vizsgált gyulladásos citokinek egy eltérő részhalmozásával, beleértve az IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, és IL-18 szinteket. Ebben a csoportban a trombin generáció és a gyulladásos citokinek közötti negatív korrelációk mérséklődtek, helyettük pozitív korreláció volt megfigyelhető az ETP, valamint az IL-6, INF- $\gamma$ , és IL-23 között. Az egészséges kontroll csoportban csak gyenge összefüggések voltak megfigyelhetőek a vizsgált gyulladásos citokinek és a hemosztázis paraméterek között.

## **COVID-19 megbetegedés súlyosságának megoszlása, a hemosztázis és inflammatorikus markerekkel való összefüggése**

A közepsúlyos/súlyos SARS-CoV-2 fertőzésben szenvedő betegeknél a felvételnél (9,9%) szignifikánsan magasabb CRP szintet, megnyúlt APTI-t, csökkent FVIII, és plazminogén aktivitást, alacsonyabb FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> és FXIII-B szinteket figyeltünk meg az aszimptomatikus/enyhe betegségben szenvedőkhöz képest, míg a koaguláció és fibrinolízis egyéb markerei nem mutattak szignifikáns különbséget a csoportok között. A vizsgált gyulladásos citokinek/kemokinek közül csak néhány mutatott szignifikáns összefüggést a COVID-19 súlyosságával; alacsonyabb IL-1 $\beta$ , és IL-33 szintek, valamint szignifikánsan magasabb IL-18 szintek voltak megfigyelhetőek a közepsúlyos/súlyos COVID-19+ várandósok esetében az aszimptomatikus/enyhe esetekhez képest. Érdekes módon azok a paraméterek, amelyek közepsúlyos/súlyos COVID-19 esetén emelkedést mutattak (pl. CRP, APTI, IL-18), negatív korrelációt mutattak a pozitív SARS-CoV-2 teszt eredménye óta eltelt napok számával.

Ezzel szemben azon paraméterek, amelyek középsúlyos/súlyos COVID-19 esetén csökkentek (pl. FVIII aktivitás, plazminogén aktivitás, FXIII és FXIII-B szintek), pozitív korrelációt mutattak a pozitív SARS-CoV-2 teszt eredménye óta eltelt napok számával

### **A hemosztázis és az inflammatorikus markerek időfüggő csökkenése a poszt-COVID-19 csoportban**

Szignifikáns negatív korreláció volt megfigyelhető a TI ( $r = -0,499$ , 95%CI:  $-0,748$  és  $-0,127$ ), a fibrinogén ( $r = -0,403$ , 95%CI:  $-0,695$  és  $0,002$ ), VWF antigén ( $r = -0,548$ , 95%CI:  $-0,776$  és  $-0,192$ ), CLA AUC ( $r = -0,489$ , 95%CI:  $-0,751$  és  $-0,094$ ), IL-6 ( $r = -0,393$ , 95%CI:  $-0,679$  és  $-0,003$ ) és IL-18 ( $r = -0,483$ , 95%CI:  $-0,734$  és  $-0,114$ ) szintek és a negatív SARS-CoV-2 teszt óta eltelt idő között, amely azt mutatja, hogy ezen paraméterek fokozatosan normalizálódtak a negatív SARS-CoV-2 tesztet követő három hónap során. A vizsgált egyéb paraméterek nem mutattak szignifikáns korrelációt az eltelt idővel.

### **A PPH és a vizsgált hemosztázis és inflammatorikus markerek közötti összefüggés**

Bár a szülés utáni vérzés hasonló gyakorisággal fordult elő a COVID-19+ és a kontroll csoportban, a két csoport között jelentős különbségek mutatkoztak a vizsgált hemosztázis markerek, illetve a vérzés feltételezett pathomechanizmusának tekintetében. Kiemelendő, hogy a COVID-19-pozitív csoportban a szülést követően vérzést mutató valamennyi eset az aszimptomatikus vagy enyhe SARS-CoV-2-fertőzés kategóriájába tartozott. A COVID-19+ csoportban PPH esetén az APTI szignifikánsan megnyúlása (COVID-19+ medián: 33,2 sec, IQR: 27,0-48,5 sec, kontroll medián: 24,9 sec, IQR, 23,0-25,4 sec,  $p = 0,0055$ ) volt látható. Szignifikánsan alacsonyabb plazminogén szint volt megfigyelhető PPH esetén a COVID-19+ csoportban a COVID-19+ és kontroll gravidákhoz képest PPH nélkül (COVID-19+ nincs PPH medián: 168 %, IQR: 146-192 %, COVID-19+ PPH medián: 129 %, IQR: 104-154%,  $p = 0,001$ , kontroll nincs PPH medián: 172 %, IQR: 152-194 %, kontroll PPH medián: 156%, IQR: 152-194%,  $p = 0,035$ ). Az  $\alpha 2$ -PI szintje szignifikánsan alacsonyabb volt minden olyan grávida esetén, akiknél a posztpartum időszak major vérzéssel szövődött függetlenül COVID-19 státuszuktól (COVID-19+ nincs PPH medián: 109 %, IQR: 96-118 %, COVID-19+ PPH medián: 92 %, IQR: 74-114 %,  $p = 0,001$ , kontroll nincs PPH medián: 108 %, IQR: 96-119 %, kontroll PPH medián: 86%, IQR: 70-96%,  $p = 0,031$ ) vizsgált többi hemosztázis- és vagy fibrinolitikus markerek, beleértve a TG és az alvadék-lízis paramétereit, nem mutattak szignifikáns különbséget a kohorszban. A vizsgált gyulladáshoz kapcsolódó citokinek/kemokinek közül az

IL-8 esetén szignifikánsan magasabb érték volt megfigyelhető a COVID-19+ csoportban PPH esetén, mint azokban az esetekben, ahol a szülés nem szövődött vérzéssel, míg az IL-17A vizsgálatakor hasonló eredmény volt megfigyelhető a két csoport között. Az IL-23 szintje is jelentősen magasabb volt a COVID-19 pozitív csoportban azon gravidák esetén, ahol posztpartum időszak vérzéssel szövődött, mint azoknál, akiknél nem jelentkezett PPH, COVID-19 pozitivitástól függetlenül.

### **A klinikai utánkövetés eredményei**

Az utánkövetési periódus során minden COVID-19+ várandós beteg felépült a fertőzésből. Az klinikai osztályos felvételt követően az alkalmazott terápia hatására a betegek tünetei az esetek nagy részében (95/100, 95%) javultak. Állapotrosszabbodás öt esetben történt, ekkor a szülést követően a gyermekágyas 24 órán belül speciális SARS-CoV-2 fertőzötteket ellátó osztályra került, de az utánkövetés során valamennyien meggyógyultak. A felvétel és a szülés között eltelt idő mediánja 7 (IQR: 1-15) nap volt a COVID-19+ csoportban, a csoportok között szignifikáns különbséget nem figyeltünk meg. A beválogatott COVID-19+ gravidákat tekintve a szülés időpontjában 68%-ának volt aktív SARS-CoV-2 fertőzése. A koraszülés, illetve a császármetszés frekvenciája nem különbözött az egyes csoportok között. Posztpartum trombotikus esemény nem fordult elő egyik csoportban sem. HELLP szindróma egy esetben alakult ki a COVID-19+ csoportban. Súlyos, transzfúziót igénylő posztpartum vérzés négy esetben fordult elő a COVID-19+ csoportban. Posztpartum trombotikus esemény egyik vizsgált csoportban sem fordult elő. Profilaktikus LMWH terápiaiban a várandósság vagy a gyermekágyi szak során a COVID-19+ csoportba beválogatott várandósok 90 %-a (90/100), a poszt-COVID-19 csoportban 50%-a (16/32), míg a kontroll csoportban 28%-a (19/68) részesült. Az újszülöttek neonatális adaptációját tekintve a csoportok között szignifikáns különbség nem volt megfigyelhető.

### **Esetleírás**

A várandósság alatti SARS-CoV-2 fertőzés egyik fő fenyegető szövődménye az intrauterin magzati veszteség, mely vetélés (korai vagy középidős magzati veszteség), vagy a 24. terhességi hét fölött intrauterin magzati elhalás formájában jelenhet meg. A betöltött 24. hetet követő intrauterin magzati elhalás egy olyan súlyos de ritka esemény, melynek valószínűségét a SARS-CoV-2 fertőzés növeli. A 28 éves és 28. hetes gravida klinikai felvételére magzatmozgás hiánya miatt került sor a COVID-19 járvány negyedik hullámában (2021.

november), amelyben főként a SARS-CoV-2 Delta (B.1.617.2) variáns dominált. A felvételnél elvégzett anti-SARS-CoV-2 gyorseszteszt pozitív eredményt mutatott. A beteg nem kapott védőoltást a SARS-CoV-2 vírus fertőzés ellen és korábban nem esett át a fertőzésen. A rutin szülészeti vizsgálat, beleértve az ultrahangot is, intrauterin magzati elhalást igazolt, a becsült terhességi kor 28 hét + 1 nap volt. Placenta leválásra vagy korai burokrepedésre utaló klinikai vagy ultrahangos jelek nem voltak észlelhetők. Felvételnél a méhszáj zárt volt, a vajúdás nem indult meg, az uterus minimálisan kontraktilis volt. A gravidának enyhe felső légúti tünetei voltak, a vitális paraméterei stabilak voltak. Szülésindukciót követően kevesebb, mint hat óra elteltével megszületett a 915 g súlyú, életjelenséget nem mutató magzat. Az intrauterin elhalt magzatot, valamint a placentát és a köldökzsinórt kórszövettani vizsgálatra küldtük. A hat hetes gyermekágyi időszak alatt trombotikus vagy vérzéses esemény nem történt. A beteg klinikai és laboratóriumi paramétereit 10 életkorban és terhességi hétben illesztett, a fertőzés szempontjából negatív (kontroll) gravidák paramétereire hasonlítottuk. A felvételnél végzett rutin vérvizsgálatok enyhén csökkent fehérvérsejtszámot és vérlemezke számot mutattak, normál hemoglobinszint mellett. Az egészséges terhes kontrollokhoz képest emelkedett májtranszamináz-, bilirubin-, laktát-dehidrogenáz - és enyhén emelkedett CRP szintek voltak megfigyelhetők, míg a vesefunkció nem mutatott eltérést. A véralvadási szűrővizsgálatok a felvételnél nem mutattak releváns eltérést a kontroll csoporthoz képest. Az ACE és ACE2 aktivitás nem tért el az életkorban és a terhességi kornak megfelelő egészséges terhes nőkéhez képest. Az anti-SARS-CoV-2 teszt alacsony titerű szeropozitivitást mutatott az anti-nukleokapszid és anti-tüske fehérje teljes Ig (IgG/IgM) tekintetében, ami a közelmúltbeli szerokonverzióra utal. A vajúrást követő első napon megismételt rutinvérvizsgálatok enyhe hemoglobinszint csökkenést (119 g/L), valamint a vérlemezke szám (104 G/L) és a fehérvérsejtszám (6,45 G/L) emelkedését mutatták. A szülést követően a májtranszaminázok, beleértve az LDH-t is csökkentek, míg a CRP szintje a felvételi értékhez hasonló maradt (12,7 mg/l). Az egészséges terhes kontrollokhoz képest a beteg fibrinogén szintje jelentősen csökkent (1,49 g/l), míg D-dimer szintje emelkedett (12,4 mg/l) volt. A mért FVIII aktivitása alacsony volt (84%), és az FXIII szintje is csökkent (FXIII A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> antigén: 4,5 mg/l, FXIII-B antigén: 12,93 mg/l) értéket mutatott. A fertőzött grávida esetében jelentősen csökkent trombin generáció (peak trombin: 196 nM; ETP: 646 nM\*perc), alacsony plazminogén aktivitás (92%), csökkent  $\alpha$ 2-plazmin inhibitor szint (76%) és megrövidült alvadék-lízis idő (50%CLT: 19 perc, AUC: 11,2 OD\*perc) volt megfigyelhető a terhességi- és életkorban illesztett kontroll gravidákhoz képest. A beteg szérummintájából végzett inflammatorikus citokin/kemokin analízis normál IL-6 (29,2 pg/ml), IL-1 $\beta$  (2,9 pg/ml), IFN- $\alpha$ 2 (24,1 pg/ml), IFN- $\gamma$  (4,4 pg/ml),

IL-8 (38,7 pg/ml), IL-17A (2,4 pg/ml), IL-23 (81,0 pg/ml) és IL-33 (450,4 pg/ml) szinteket mutatott, amelyek átfedtek az egészséges terhes kontrollok eredményeivel. A vártak megfelelően, emelkedett TNF- $\alpha$  (39,5 pg/ml), IL-12p70 (28,3 pg/ml) és IL-18 (2662,7 pg/ml) proinflammatorikus citokin szintek voltak megfigyelhetőek, míg az anti-inflammatorikus IL-10 (52,5 pg/ml) szintje szintén emelkedett volt. A fertőzött gravida citokin profilja akut-szubakut vírusfertőzésre utalt, azonban a gyulladás mértéke nem érte el a súlyos COVID-19 betegségben megfigyelhető citokinvihar szintjét.

## **DISZKUSSZIÓ**

Bár a COVID-19 pandémia már nem minősül globális vészhelyzetnek, a fertőzés endémiás formában továbbra is jelen van, időszakos csúcsokkal. A gyulladás és a hemosztázis patofiziológiájáról szerzett ismeretek a SARS-CoV-2 fertőzés esetében továbbra is értékesek lehetnek, különösen a lehetségesen veszélyeztetett betegcsoportok, mint például a várandós nők esetében. Vizsgálatunk részletes betekintést nyújt abba, hogy a COVID-19 fertőzés hogyan befolyásolja a hemosztázis egyensúlyát és a gyulladást a terhesség során, valamint, hogy ezek az eltérések milyen kapcsolatban állhatnak a szülészeti szövődményekkel, például szülést követő vérzéssel. A terhesség, a szülés és a gyermekágy során bekövetkező folyamatos élettani változások miatt a SARS-CoV-2 által okozott további hemosztázis változások értelmezése és elkülönítése a fiziológiástól nehézséget okozhat. A terhesség immunológiailag és a hemosztázist is tekintve egy finom módon szabályozott állapot, de emellett dinamikus változásokkal jár, elősegítve az anyai toleranciát a magzattal szemben, miközben védelmet nyújt az anya és a magzat számára fertőzésekkel szemben. Tanulmányunk egyik legfőbb értéke, hogy a vizsgált COVID-19+, poszt-COVID-19 és kontroll alcsoportokat életkor és terhességi hetek tekintetében illesztettük. A vizsgált hemosztázis paraméterek tekintetében szignifikáns eltérés volt megfigyelhető a COVID-19+ csoportban az egészséges terhesekhez képest, annak ellenére, hogy a SARS-CoV-2-vel fertőzött várandósok többsége csak enyhe vagy közepes súlyos tüneteket tapasztalt, vagy tünetmentes volt a vérvétel idején. A komplex hemosztázis vizsgálatok során az APTI és TI megnyúlása, az FVIII csökkent szintje mellett, szignifikánsan magasabb VWF szintek, csökkent trombin generációs csúcs és endogén trombin potenciált (ETP), valamint jelentősen csökkent FXIII-A<sub>2</sub>B<sub>2</sub> és FXIII-B alegység szintek voltak megfigyelhetőek. A fibrinolitikus rendszerre gyakorolt hatást nemcsak a csökkent FXIII szintek, hanem a funkcionális plazminogén szintek jelentős csökkenése, valamint az alvadéklízis módszerrel mért szignifikánsan gyorsabb alvadéklízis idő is jelezte, amely fokozott

fibrinolitikus aktivitásra utalt. Nem terhes populációban a COVID-19-hez kapcsolódó hemosztázis- és fibrinolízis-változások, például a D-dimer és a VWF szintek növekedése, valamint az FXIII szint csökkenése jól ismertek és részletesen dokumentáltak az irodalomban. Vizsgálati eredményeink alapján a SARS-CoV-2 fertőzött várandósok esetében néhány jelentős különbség figyelhető meg, például az FVIII és a D-dimer szintek növekedésének hiánya az egészséges terhes kontrollokhoz képest. Ezen eltérésnek egy lehetséges oka, hogy mind az FVIII, mind a D-dimer szintek a fiziológiás terhességek során a terminushoz közeledve eleve növekedést mutatnak, így a SARS-CoV-2 fertőzés által okozott változások nem oly szembetűnőek. A közepesen súlyos/súlyos COVID-19+ betegeknél az FVIII aktivitás csökkenése, magasabb CRP szintek, még inkább megnyúlt APTI, csökkent funkcionális plazminogén aktivitás és jelentősen alacsonyabb FXIII szintek voltak megfigyelhetők az enyhe/aszimptomatikus betegekhöz képest.

Munkánk során külön vizsgáltuk a COVID-19 és a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek/kemokinek közötti összetett összefüggéseket, valamint azt, hogy ezek hogyan befolyásolják a hemosztázist, és milyen különbségek figyelhetők meg akut COVID-19+ és poszt-COVID-19 állapotokban. A COVID-19+ populációban pozitív korrelációt találtunk az APTI, TI és számos inflammatorikus marker (például IL-6, INF- $\alpha$ 2, MCP-1, IL-10, IL-18) között, miközben negatív korrelációt figyeltünk meg a TG paraméterek (ETP és peak trombin) és ugyanezen gyulladáshoz kapcsolódó markerek között. Ezen citokineket már korábban is a COVID-19-hez társuló citokinvihar és betegségprogresszió kulcsszereplőiként írták le, és terhességben – ahol eleve immunmoduláció van jelen – különösen fontos szerepük lehet. A betegség súlyossága szerinti bontásban azoknál a várandósoknál, akik oxigénpótlásra szorultak az IL-18 szintje jelentősen magasabb volt, míg az IL-1 $\beta$  és IL-33 szintek csökkentek. Ez összhangban áll korábbi jelentésekkel, amelyek szerint az IL-18 megbízható marker lehet a súlyos COVID-19-re. Az IL-1 $\beta$  és IL-33 csökkenése az immunkimerülésre vagy a gyulladás szabályozatlan lezajlására utalhat súlyos esetekben. Érdekes módon, az IL-6 és MCP-1 szintek még a poszt-COVID-19 csoportban is emelkedettek maradtak, ami elhúzódó immunaktivációra utal a klinikai gyógyulás után – ez további hosszú távú vizsgálatokat indokol. Bizonyos gyulladáshoz kapcsolódó markerek (például IL-6) esetén szignifikáns korreláció volt megfigyelhető a fibrinolízis markereivel is, kiemelve a gyulladás és a fibrinolízis közötti összetett kapcsolatot. Kiemelendő, hogy a hőtérvizsgálat eltérő összefüggési mintázatot tárt fel a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek és a vizsgált hemosztázis paraméterek között a poszt-COVID-19 csoportban. A fibrinogén, a FVIII aktivitás és a VWF szintek pozitívan korreláltak a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek egy részével (például IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-18), miközben a trombin generáció és a gyulladáshoz kapcsolódó citokinek közötti negatív korrelációk

gyengültek ebben a csoportban. Ezen eredmények rámutatnak a poszt-COVID-19 csoportban tapasztalt hemosztázis egyensúly változásaira, kiemelve a kisebb protrombotikus kockázati tényezők elhúzódó jelenlétét. Egy lehetséges magyarázat szerint a szisztémás gyulladás és endothelkárosodás helyi koagulációs aktivációt és az alvadási faktorok csökkenését eredményezheti, ahogy azt a COVID-19-hez társuló koagulopathia esetén is látjuk. Ez paradox módon egyszerre hajlamosíthat trombózisra és vérzésre, a folyamat időzítésétől és az egyéni kompenzációs kapacitástól függően. Az emelkedett citokinszintek elősegíthetik a véralvadási faktorok fogyását vagy ronthatják a thrombocyták működését, ami tompítja a trombin termelését. Ez hozzájárulhat a COVID-19-es terhességek során tapasztalt vérzésekhez, annak ellenére, hogy a terhesség önmagában hiperkoagulábilis állapot. Klinikai szempontból az egyik legjelentősebb megfigyelésünk az volt, hogy a COVID-19+ csoportban a PPH előfordulása összefüggést mutatott az IL-8, IL-17A és IL-23 szintek emelkedésével. Ezek a citokinek elősegítik a neutrofil sejtek toborzását és a szöveti gyulladást, ami ronthatja a méhkontraktilitást vagy előidézhetheti endothel diszfunkció kialakulását – ezek mind hozzájárulnak az atóniás vagy koagulopathias eredetű PPH-hoz. Megjegyzendő, hogy ezen markerek szintje nem volt emelkedett nem fertőzött nők PPH-eseteiben, ami eltérő patomechanizmusra utal a COVID-19-hez társuló vérzéses szövődmények esetén. Ezen citokinek prediktív biomarkerként való további vizsgálata szintén indokolt lehet.

A hat hetes utánkövetési időszak alatt nem történt trombotikus esemény a vizsgált kohorszban, amely vélhetően a posztpartum LMWH profilaxis alkalmazásának köszönhető. Ugyanakkor eredményeink arra utalnak, hogy a trombotikus kockázatot túlbecsülhetjük enyhe tünetekkel zajló COVID-19+ terhességek esetén, ezért az egyéni kockázatfelmérés TGA és citokinprofil alapján optimalizálhatnánk a profilaxist.

Végül, az újszülötteket tekintve szignifikáns különbség a csoportok között nem volt megfigyelhető. Munkánk során egy SARS-CoV-2-fertőzött gravida és intrauterin elhalt magzata kapcsán is megvizsgáltunk egyes hemosztázis markereket és átfogó gyulladási citokin/kemokin profilt. A terhesség 3. trimeszterében bekövetkező COVID-19 fertőzés a halvaszületés kockázatát csaknem kétszeresére emeli, de és a SARS-CoV-2 placentitis szövettani megjelenési formái is ismertek, a mögöttes kórélettani mechanizmusok, a hemosztazeológiai és immunológiai eltérések még nem teljesen tisztázottak. A legfrissebb adatok szerint a SARS-CoV-2 placentitis jelentős szerepet játszik az intrauterin halálhoz vezető kóros folyamatokban, egyidejű károsító mechanizmusok, például fokozott fibrinlerakódás, krónikus hisztiocitás intervillozitis és trophoblast necrosis együttes hatása révén. Ahogy ebben az esetben is, az oltás vagy korábbi fertőzés hiánya fontos tényezőként szerepel az anyai

virémiában és a vertikális átvitelben. Esetünkben a hemosztázis egyensúlyának egyértelmű felborulása volt megfigyelhető a felvételtkor (kb. 1 nappal az intrauterin magzati halál után), amelyhez mérsékelten emelkedett gyulladáscitokinszintek társultak. Bár a hemosztázis szűrőtesztek nem mutattak jelentős eltérést, a specifikus véralvadási és fibrinolízis markerek átfogó vizsgálata jelentős hipokoagulabilitást és hiperfibrinolízisre utaló jeleket mutatott, amelyek vérsékes fenotípust jeleztek. Kiemelendő a csökkent fibrinogénszint, rendkívül alacsony trombin generációs paraméterek, alacsony FVIII-szintek, emelkedett D-dimer, megrövidült alvadék-lízis és csökkent fibrinolitikus fehérjeszintek, amelyek együttesen valószínűleg hozzájárultak a vajúdas és a korai posztpartum időszakban megfigyelt fokozott vérzéshez. A beteg esetében trombocitopénia és emelkedett transzaminázszintek voltak megfigyelhetőek, amely HELLP szindróma gyanúját vette fel, de egy enyhén eltérő, atipikus formában jelentkezett. Ez a HELLP-megjelenési forma – azaz a hipertónia, proteinuria és kiterjedt hemolízis hiánya – korábban már leírásra került COVID-19-hez társult terhességekben. A hipofibrinogénia korábban is leírásra került COVID-19-fertőzött terhesekben, amely jelentősen eltér a nem terhes egyéneknél megfigyelt COVID-19-hez társuló koagulopathiától, ahol a fibrinogén szint általában a normál tartományban van, vagy akár emelkedett is lehet. Mivel a hipofibrinogénia és a posztpartum vérzés összefüggése jól ismert, különös figyelmet kell fordítani a SARS-CoV-2-fertőzött terhes nőkre, még akkor is, ha tünetmentesek, vagy csak enyhe légúti tüneteik vannak. A beteg átfogó vizsgálata ellenére egyetlen olyan marker sem emelkedett ki, amely megbízhatóan jelezhetné a terhesség intrauterin elhalását. Korábbi szakirodalmi adatoknak megfelelően az ACE2 potenciális szereplője és markere lehet a SARS-CoV-2-fertőzött terhes nők szülészeti szövődményeinek, de jelen esetben az ACE2 keringő szintje a betegben nem különbözött az egészséges terhes nőkéttől. Fontos kiemelni, hogy a COVID-19-hez társuló koagulopátia ebben az esetben eltért a nem terhes betegekétől, és a hemosztázis szűrőtesztek nem mutattak jelentős eltérést. Bár a megnövekedett D-dimer a COVID-19-hez társuló koagulopátia gyakori jellemzője az alacsony fibrinogénszint és hipokoagulabilitás, amelyet a trombin generációs teszt igazolt, nem jellemző a nem terhes COVID-19-esetekben. Ezek az eredmények – különösen a hipofibrinogénia és az alacsony trombin generáció – magas prediktív értékkel bírnak a posztpartum vérzési szövődmények szempontjából.

## **ÖSSZEFOGLALÁS**

Vizsgálatunk során COVID-19 pozitív, poszt-COVID és egészséges terhes nők hemosztázis paramétereit és citokin profilját hasonlítottuk össze. Az életkor és a terhességi kor

szempontjából illesztett alcsoportok eredményei alapján a COVID-19 fertőzött várandósoknál több hemosztázis-paraméter szignifikánsan eltért az egészséges kontrollokhoz képest, annak ellenére, hogy a legtöbb beteg tünetmentes vagy enyhe felsőlégúti tünetekkel rendelkezett. A SARS-CoV-2-pozitív terheseknél az APTI és TI megnyúlása, csökkent FVIII-szint, magasabb VWF-szint, alacsonyabb trombin generációs paraméterek (ETP, peak trombin), valamint csökkent FXIII-szintek és plazminogén-aktivitás igazolódtak. Emellett gyorsabb alvadék-lízis idő jelezte a fokozott fibrinolízist. A nem terhes populációban már ismert jellemző COVID-19-hez társult hemosztázis-eltérésekkel szemben terhességben sajátos mintázatot észleltünk. A betegség súlyossága szerinti elemzésben a középsúlyos/súlyos esetekben alacsonyabb FVIII-aktivitás, magasabb CRP-szintek, megnyúlt APTI, csökkent plazminogén aktivitás és jelentősen alacsonyabb FXIII-értékek fordultak elő az enyhe vagy tünetmentes esetekhez képest. Akut COVID-19 esetén több citokin (pl. IL-6, INF- $\alpha$ 2, MCP-1, IL-10, IL-18) pozitívan korrelált az APTI és TI értékekkel, míg negatívan a trombin generáció paramétereivel. Ez alátámasztja a gyulladás és a koaguláció összefonódását, és rámutat a citokinvihar terhesség alatti jelentőségére. A poszt-COVID-19 állapotban eltérő korrelációs mintázat rajzolódott ki: bizonyos citokinek (pl. IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-18) pozitívan korreláltak a fibrinogén, FVIII és VWF szintekkel, míg a trombin generációval negatívan. Klinikai szempontból kiemelt jelentőségű eredmény volt a PPH gyakoribb előfordulása COVID-19+ anyákban, amely az IL-8, IL-17A és IL-23 emelkedett szintjével mutatott összefüggést. A hathetes utánkövetés során trombotikus eseményt nem észleltünk. Az újszülöttkori kimenetelek tekintetében nem találtunk szignifikáns eltérést a csoportok között. Egy külön elemzett esetben, intrauterin magzati halál és anyai COVID-19 megbetegedés kapcsán, súlyos hemosztázis-egyensúly eltolódás és hiperfibrinolízis alakult ki. Összességében eredményeink arra mutatnak, hogy a SARS-CoV-2 fertőzés terhességben komplex immunológiai és hemosztázis változásokat idéz elő. Ezek nem minden esetben illeszkednek a nem terhes populációban ismert eltérésekhez, és sajátos szülészeti kockázatokat hordoznak, elsősorban a posztpartum vérzés vonatkozásában. Átfogó gyulladáscitokin/kemokin profil és a hemosztázis vizsgálatok integrálása segíthet a szövődmények korai felismerésében és a célzott prevencióban.

## ÚJ TUDOMÁNYOS MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Kimutattuk, hogy a SARS-CoV-2 fertőzés terhességben több hemosztázis paramétert jelentősen megváltoztat, még enyhe vagy tünetmentes esetekben is. A SARS-CoV-2-pozitív várandósoknál jellegzetes eltérést találtunk: megnyúlt APTI és TI, csökkent FVIII-szint, emelkedett VWF-szint, csökkent trombin-generáció, továbbá alacsonyabb FXIII-szintek és plazminogén-aktivitás volt megfigyelhető.
2. A COVID-19+ terhességekben fokozott fibrinolízis volt észlelhető, amit a gyorsabb alvadék-lízis idő igazolt.
3. Akut COVID-19 esetén több gyulladáscsökkentő citokin (pl. IL-6, INF- $\alpha$ 2, MCP-1, IL-10, IL-18) szoros pozitív korrelációs kapcsolatot mutatott az APTI és TI értékeivel, és negatív a trombin generációs paraméterekkel, alátámasztva a gyulladás-koaguláció interakció szerepét terhességben.
4. Poszt-COVID állapotban a citokin szintek és a koagulációs összefüggések eltérő mintázatát azonosítottuk: több citokin (pl. IL-1 $\beta$ , INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-8, IL-18) pozitívan korrelált a fibrinogén-, FVIII- és VWF-szintekkel, míg a trombin generációval negatíván.
5. Klinikai jelentőségű megfigyelés volt, hogy COVID-19+ anyák körében gyakoribb volt a posztpartum vérzés, amely esetén az IL-8, IL-17A és IL-23 emelkedett szintje is megfigyelhető volt.
6. Bizonyítottuk, hogy a SARS-CoV-2 fertőzés terhességben komplex és sajátos immunológiai és hemosztatikus változásokat idéz elő és speciális szülészeti kockázatokat hordoznak.

**A tanulmány megvalósulását, a megjelent publikációk létrejöttét az alábbi pályázati támogatások tették lehetővé: NKFI FK 128582, TKP 2021 EGA-19, TKP 2021-EGA, ÚNKP 22-3-II-DE-167, ÚNKP 23-5-DE- 482 és POST-COVID 2021-33.**



Nyilvántartási szám: DEENK/596/2025.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Tóth Eszter Lilla  
Doktori Iskola: Molekuláris Orvostudomány Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. Bagoly, Z., **Tóth, E. L.**, Orbán-Kálmándi, R. A., Lóczy, L., Deli, T., Török, O., Kozma, B., Baráth, S., Singh, P., Hevessy, Z., Tóth, J., Katona, É., Molnár, S., Krasznai, Z. T.: Complex evaluation of coagulation, fibrinolysis, and inflammatory cytokines in SARS-CoV-2 infected pregnant women: a prospective, case-control study.  
*Front. Immunol.* 16, 1-18, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2025.1556878>  
IF: 5.9 (2024)
2. **Tóth, E. L.**, Orbán-Kálmándi, R. A., Bagoly, Z., Lóczy, L., Deli, T., Török, O., Deliné Molnár, S., Baráth, S., Singh, P., Hevessy, Z., Katona, É., Fagyas, M., Szabó, A. Á., Molnár, S., Krasznai, Z. T.: Case report: Complex evaluation of coagulation, fibrinolysis and inflammatory cytokines in a SARS-CoV-2 infected pregnant woman with fetal loss.  
*Front. Immunol.* 15, 1-10, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2024.1329236>  
IF: 5.9

### További közlemények

3. **Tóth, E. L.**, Krasznai, Z. T.: Thromboprofilaxis a szülészeti és nőgyógyászati gyakorlatban.  
*Mozgásszervi Továbbk. Szle.* 2, 10-14, 2024.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 11,8

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):  
11,8

A DEENK a Jelölt által a Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2025.11.18.

