

УДК 618.3-06:616.921.5:618.36-008.64-084

А.Д. Деркач, О.І. Жданович

## Оптимізація тактики ведення вагітності при синдромі плацентарної дисфункції після грипу

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 2(159): 4-8; doi 10.15574/HW.2022.159.4

**For citation:** Derkach AD, Zhdanovych OI. (2022). Prophylaxis complex of placental dysfunction after the influenza transferred in the early stages of pregnancy. Ukrainian Journal Health of Woman. 2(159): 4-8; doi 10.15574/HW.2022.159.4.**Мета** — оптимізувати тактику ведення вагітності при синдромі плацентарної дисфункції після перенесеного грипу.**Матеріали та методи.** Обстежено 80 вагітних жінок після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності: 40 жінок, вагітність у яких вели за оптимізованою тактикою (основна група), і 40 жінок (група порівняння), ведення вагітності в яких здійснювали відповідно до клінічних протоколів МОЗ України.**Результати.** Оптимізація тактики ведення вагітності в таких пацієнток полягає в застосуванні патогенетично обґрунтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів для профілактики плацентарної недостатності й зниження негативного впливу гіперімунної відповіді (аспірин, дипіридабол, прогестагени, внутрішньовенний імуноглобулін, вітамін D). Застосування запропонованого комплексу заходів позитивно впливає на гормональну функцію плаценти (нормалізація рівня прогестерону та естрадіолу), стан імунітету (зниження NK-цитотоксичності, збалансування цитокінового профілю), усунення дефіциту вітаміну D та зниження прокоагуляційного потенціалу системи гемостазу.**Висновки.** Створення сприятливих умов для розвитку гестаційного процесу дає змогу знизити частоту виникнення плацентарної недостатності майже удвічі до 35,0% проти 62,5% інших ускладнень вагітності і пологів, порушень стану плода та новонародженого. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом та зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** вагітність, грип, фетоплацентарна дисфункція, акушерські і перинатальні ускладнення, профілактика.

### Prophylaxis complex of placental dysfunction after the influenza transferred in the early stages of pregnancy

A.D. Derkach, O.I. Zhdanovych

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

**Purpose** — optimize of pregnancy management tactics for placental dysfunction syndrome after influenza.**Materials and methods.** 80 pregnant women were selected after influenza transferred to early pregnancy: 40 women, whose pregnancies were optimized tactics (main group) and 40 women (comparison group), which were conducted according to clinical protocols of the Ministry of Health of Ukraine.**Results.** Optimization of conservation in such tactics is the use of pathogenetic and preventive measures, treatment and prevention measures to prevent placental insufficiency and reduce the negative effects of hyperimmune reactions (aspirin, dipyridamole, progestogens, intravenous immunoglobulin, vitamin D). The use of the recommended set of measures has a positive effect on hormonal functions of the placenta (normalization of progesterone and estradiol levels), state of immunity (reduction of NK-cytotoxicity, balance of cytokine profile), elimination of vitamin D deficiency and reduction of procoagulation potential of the hemostasis system.**Conclusions.** Creating favorable conditions for the development of gestation can reduce the incidence of placental insufficiency by almost 2 times to 35.0% against 62.5% other complications of pregnancy and childbirth, disorders of the fetus and newborn.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** pregnancy, influenza, feto-placental dysfunction, obstetric and perinatal complications, prophylaxis.

### Вступ

Нормальна структура та функціонування плаценти мають вирішальне значення як для забезпечення росту та розвитку плода, так і для його захисту від запалення. Існуючі дані про вплив грипу, перенесеного вагітною, на плід суперечливі. Показана статистична залежність із деякими вродженими вадами (розщеплення твердого піднебіння, дефекти розвитку нервової трубки, вади серця). Проведене дослідження [2] показало зниження частоти вроджених вад плода в разі застосування жарознижувальної терапії, що дало підстави авторам

стверджувати, що ці вади пов'язані не з впливом самого вірусу грипу, а з гіпертермією тіла. Деякі дослідження вказують на розвиток шизофренії, неврологічних захворювань, лейкемії, метаболічних порушень у дитини в подальшому житті [4].

Тобто негативні наслідки для плода під час вагітності, найімовірніше, пов'язані з непрямим впливом експресії запалення цитокінів у матері та дизрегуляцією гормонів, що забезпечують нормальний процес гестації, і, як наслідок, розвиваються циркуляторні розлади, дистрес плода та асфіксія новонародженого [3,6]. При цьому для грипу внутрішньоутроб-

не інфікування не підтверджене ні в клінічних, ні в експериментальних дослідженнях. При цьому доведено, що грип у вагітної супроводжується підвищеним ризиком викидня, передчасних пологів, мертвонародження, смертності новонароджених і низькою масою тіла при народженні [1,5].

Захворювання на грип у I триместрі не є показанням до медичного переривання вагітності, проте вагітну слід попередити про високий ризик акушерських і перинатальних ускладнень. Більшість досліджень проблеми «грип і вагітність» присвячена веденню вагітності при тяжкому перебігу грипу у III триместрі вагітності, що загрожує материнською смертністю. Значно менше уваги приділяють веденню вагітності після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності, немає уніфікованих рекомендацій щодо профілактики плацентарної недостатності та зменшення негативного впливу на плід.

**Мета** дослідження — оптимізувати тактику ведення вагітності при синдромі плацентарної дисфункції після перенесеного грипу.

### Матеріали та методи дослідження

Для перевірки ефективності запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів відібрали 80 вагітних жінок після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності, з високим ризиком фетоплацентарної недостатності. Методом рандомізації пацієнок поділили на дві групи: 40 жінок, вагітність у яких вели за оптимізованою тактикою (основна група), і 40 жінок (група порівняння), ведення вагітності у яких здійснювали відповідно до клінічних протоколів МОЗ України. Групи були порівнюваними за віком, паритетом вагітностей, акушерсько-гінекологічним і соматичним анамнезом, тяжкістю перенесеного захворювання. Контрольну групу сформували 50 жінок, вагітність яких не була ускладнена грипом або гострою респіраторною вірусною інфекцією. Дослідження проводили у КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини».

Цитотоксичність природних кілерів оцінювали за допомогою проточної цитометрії. Використовували два показники цитотоксичності природних кілерів (НК) у співвідношенні клітина мішень — клітина ефектор 1:10 та 1:20. НК-лізис 1:10 >30%; НК-лізис 1:20 >40%. З використанням тест-систем ТОВ «Вектор — Бест Україна» методом імуноферментного аналізу вивчали рівень цитокінів у периферичній крові:

інтерлейкін-1 (IL-1), інтерлейкін-10 (IL-10). Дослідження 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) проводили імуноферментним методом (аналізатор і тест-система «EUROIMMUN», Німеччина). Дослідження активності фактора Віл-лебранда (ФВ) проводили на агрегометрії «Chronolog 490-4D» (США). Визначення гормонів сироватки крові здійснювали за допомогою стандартних наборів для імунорадіометричного визначення «IMMUNOTECH» (Чеська Республіка) і «Института биоорганической химии НАН Беларуси».

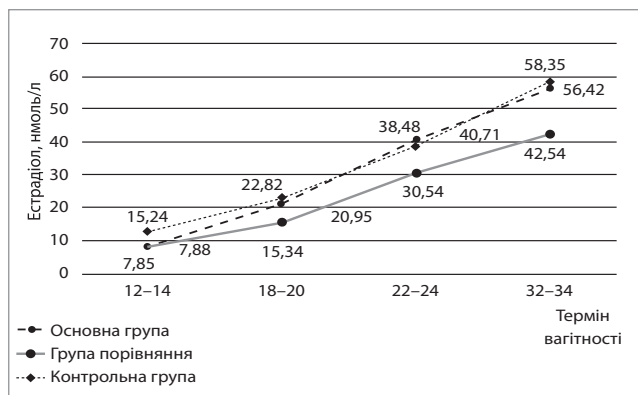
Кількісні змінні подані у вигляді медіани (Med) та інтерквартильного розмаху [LQ; UQ]. Категоріальні змінні представлені як абсолютне число випадків у групі та частота у відсотках — n (%). Відмінності між вибірками для змінних здійснювали за допомогою рангового критерію Манна—Уїтні, для категоріальних змінних — за допомогою точного критерію Фішера. Критичним вважали рівень значущості  $p=0,05$ .

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

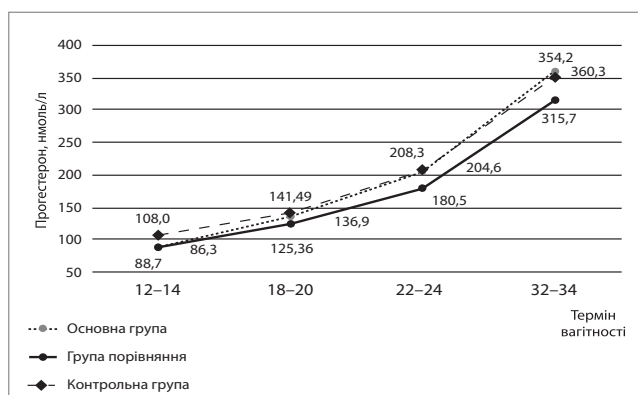
### Результати дослідження та їх обговорення

Виявлені фактори раннього ризику плацентарної дисфункції та уточнені патогенетичні механізми її розвитку дали теоретичні підстави для розробки тактики ведення вагітності та патогенетично обґрунтованого профілактичного комплексу в цієї категорії вагітних, що дасть змогу знизити частоту плацентарної недостатності та інших акушерських і перинатальних ускладнень. Ми вважали за потрібне додати до профілактичного комплексу препарати, що чинять регулюючий вплив на гормональний стан фетоплацентарного комплексу, імуномодулюючий вплив, антиагрегантну дію.

Для профілактики розвитку плацентарної недостатності після перенесеного грипу на ранніх термінах вагітності рекомендують ретельне спостереження за вагітною і такі терапевтичні заходи залежно від виявлених порушень: 1 — аспірин як базова профілактика фетоплацентарної недостатності з 12–14 тижнів вагітності за відсутності ознак кровотечі при загрозі переривання до 32 тижнів 75 мг/добу перед сном; дипіридабол 75 мг/добу протягом 4 тижнів; при порушенні гормональної функції плаценти дідрогестерон по 10 мг 2 рази/добу



**Рис. 1.** Рівень прогестерону в крові жінок після перенесеного грипу в динаміці вагітності залежно від тактики її ведення, нмоль/л



**Рис. 2.** Рівень естрадіолу в крові жінок після перенесеного грипу в динаміці вагітності залежно від тактики її ведення, нмоль/л

до 20 тижнів вагітності з наступним поступовим зниженням дози; при екстремально високих рівнях НК-цитотоксичності, загрози звичного невиношування – внутрішньовенний імуноглобулін 25 мг двічі через дві доби в умовах стаціонару; вітамін D 4000 МО протягом 1 місяця (при вираженому дефіциті доза і тривалість застосування можуть бути підвищені).

Проведений динамічний моніторинг після 1 місяця лікування показав поліпшення гормональної функції плаценти на тлі застосу-

вання рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу. Так, знижений до лікування рівень прогестерону (рис. 1) нормалізувався і становив  $136,13 \pm 2,79$  нмоль/л проти  $141,49 \pm 3,27$  нмоль/л у жінок контрольної групи ( $p > 0,05$ ) і далі в динаміці вагітності залишався на рівні контрольної групи, тоді як у групі порівняння показник протягом вагітності був достовірно зниженим.

Позитивний вплив запропонованих лікувально-терапевтичних заходів на гормональну функцію плаценти показав і рівень іншого гормону – естрадіолу (рис. 2).

Під впливом рекомендованого комплексу спостерігалися позитивні зміни гомеостазу вагітних. Так, за місяць лікування НК-лізис 1:10 знизився з 24 [15; 30] до 17 [13; 21] ( $p < 0,05$ ), що було достовірно нижче відносно групи порівняння 21 [16; 30] ( $p < 0,05$ ) і не відрізнялося від значень контрольної групи. Така ж динаміка спостерігалася і для іншого показника – НК-лізису 1:20. Показники жінок групи порівняння залишилися достовірно вищими відносно значень контрольної групи, що створює несприятливі умови для розвитку вагітності.

На тлі рекомендованого ведення вагітності вдалося збалансувати цитокіновий профіль вагітних (табл. 1), суттєво знизилася концентрація прозапального цитокіну ІЛ-1, що при деякому підвищенні протизапального цитокіну ІЛ-10 суттєво поліпшило співвідношення ІЛ-1/ІЛ-10, яке знизилося з 1,36 [1,12; 2,51] до 0,82 [0,42; 1,16] ( $p < 0,05$ ) і не відрізнялося від співвідношення у вагітних контрольної групи ( $p > 0,05$ ). Цитокіновий профіль жінок групи порівняння характеризувався прозапальним дисбалансом.

Зниження ФВ з 1,54 [1,38; 1,74] МО/мл до 0,92 [0,68; 1,08] МО/мл ( $p < 0,05$ ) вказало на поліпшення функції ендотелію, що, своєю чергою, створило сприятливі умови для розвитку фетоплацентарного комплексу.

Таблиця 1

Показники НК-цитотоксичності жінок після перенесеного грипу в динаміці вагітності залежно від тактики її ведення, Med [LQ; UQ]

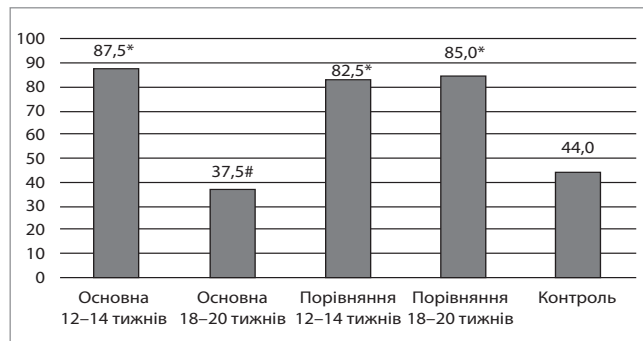
Показник НК-цитотоксичності, %	Група обстежених				
	основна, n=40		порівняння, n=40		контрольна, n=50
	12–14 тижнів	18–20 тижнів	12–14 тижнів	18–20 тижнів	
НК-лізис 1:10	24* [15; 30]	17#^ [13; 21]	22* [16; 28]	21* [16; 30]	16 [14; 22]
НК-лізис 1:20	31* [26; 38]	23#^ [20; 29]	33* [26; 39]	30* [24; 37]	24 [21; 30]
ІЛ-1/ІЛ-10	1,36* [1,12; 2,51]	0,82# [0,42; 1,16]	1,34* [1,14; 2,27]	1,25* [0,96; 2,06]	0,93 [0,57; 1,12]
ФВ, МО/мл	1,54 [1,38; 1,74]*	0,92 [0,68; 1,08]#^	1,60 [1,45; 1,81]*	1,58 [1,43; 1,85]*	0,76 [0,56; 0,89]

Примітки: \* – різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ); # – різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння у відповідному терміні ( $p < 0,05$ ); ^ – різниця достовірна щодо показника цієї ж групи в терміні вагітності 12–14 тижнів ( $p < 0,05$ ).

За даними рис. 3, застосування в терапії препаратів вітаміну D дало змогу суттєво знизити частку жінок із неоптимальними рівнями цього вітаміну з 87,5% до 37,5% ( $p < 0,05$ ), причому у випадках дефіцитних станів вдалося довести рівень вітаміну D в крові до оптимального або субоптимального. У групі порівняння частка жінок із субоптимальним або дефіцитним рівнем вітаміну D залишилася на рівні, вищому за 80%, що майже удвічі перевищувало відповідну частку жінок контрольної групи — 44,0% ( $p < 0,05$ ).

Застосування рекомендованої тактики ведення вагітних після грипу, перенесеного в ранні терміни вагітності дало змогу знизити частоту виникнення плацентарної недостатності майже удвічі, прояви якої діагностовано у 13 (35,0%) жінок основної групи проти 25 (62,5%) пацієнток групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Про кращий стан плода на тлі рекомендованої тактики ведення вагітності свідчили також показники кардіотокограми, оцінка БПП ( $8,75 \pm 0,27$  бала проти  $6,78 \pm 0,32$  бала і  $9,74 \pm 0,25$  бала в жінок групи порівняння та контрольної групи відповідно,  $p < 0,05$ ).

Створення більш сприятливих умов розвитку гестаційного процесу відобразилося і в зниженні частоти ускладнень вагітності та пологів щодо групи порівняння (табл. 2). Так, загроза передчасних пологів відмічалася у 10,0% і 6,0% жінок основної та контрольної групи проти 27,5% пацієнток групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Порушення стану плода в основній групі у вигляді його дистресу або затримки розвит-



Примітки: \* — різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ); # — різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння ( $p < 0,05$ ); ^ — різниця достовірна щодо показника цієї ж групи в терміні вагітності 12-14 тижнів ( $p < 0,05$ )

**Рис. 3.** Частка пацієнток зі зниженим рівнем вітаміну D після перенесеного грипу в динаміці вагітності залежно від тактики її ведення, %

ку спостерігалися в 17,5% проти 42,5% у групі порівняння ( $p < 0,05$ ) і 10,0% проти 37,5% ( $p < 0,05$ ) відповідно. Достовірно нижча також частота прееклампсії (7,5% проти 25,0% відповідно,  $p < 0,05$ ), випадків тяжкої прееклампсії не спостерігалося. Передчасні пологи відбулися у 2 (5,0%) жінок основної групи проти 7 (17,5%) жінок групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Більш ніж удвічі знизилася частота дистресу плода в пологах (15,0% проти 37,5% відповідно,  $p < 0,05$ ).

В основній групі  $2/3$  новонароджених народилося без асфіксії (75,0% проти 54,4% у групі порівняння,  $p < 0,05$ ). Більш сприятливим був і перебіг періоду ранньої неонатальної адаптації: його порушення відмітили тільки в 17,5% новонароджених основної групи проти 42,5% дітей групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Звертає на себе

Таблиця 2

**Перебіг вагітності жінок після перенесеного грипу на ранніх термінах вагітності залежно від тактики її ведення**

Показник	Група обстежених					
	основна, n=40		порівняння, n=40		контрольна, n=50	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Загроза передчасних пологів	4	10,0#	11	27,5*	3	6,0
Дистрес плода	7	17,5#	17	42,5*	4	8,0
Затримка росту плода	4	10,0#	15	37,5*	2	4,0
Прееклампсія	3	7,5#	10	25,0*	2	4,0
помірна	3	7,5#	9	22,5*	2	4,0
тяжка	—	—	2	5,0	—	—
Кесарів розтин	6	15,0	11	27,5*	6	12,0
Передчасні пологи	2	5,0#	7	17,5*	2	4,0
Передчасний вилив навколоплодових вод	4	10,0	7	17,5*	3	6,0
Дистрес плода в пологах	6	15,0#	15	37,5*	4	8,0
Патологічна крововтрата	2	5,0	6	15,0*	1	2,0

Примітки: \* — різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ); # — різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

увагу суттєве зниження у 3,3 раза частоти неврологічних порушень щодо групи порівняння (7,5% проти 25,0%,  $p < 0,05$ ), що може бути пов'язано як зі зменшенням гіпоксичного впливу, так і зі зниженням негативної дії гіперімунної відповіді (надмірна НК-цитотоксичність і залишковий вплив цитокінового шторму) на формування центральної нервової системи плода.

### Висновки

Гомеостаз пацієток у I триместрі вагітності після перенесеного грипу характеризується порушеннями, які корелюють із подальшою плацентарною дисфункцією: надмірна НК-цитотоксичність, прозапальні зміни цитокінового профілю, прокоагулянтний стан системи гемостазу.

Оптимізація тактики ведення вагітності в таких пацієток полягає в застосуванні патогенетично обґрунтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів терапії для профілактики плацентарної недостатності і зниження негативного впливу гіперімунної відповіді (аспірин, дипіридамол, прогестагени, внутрішньовенний імуноглобулін, вітамін D).

Застосування запропонованого комплексу заходів позитивно впливає на гормональну функцію плаценти (нормалізація рівня прогестерону та естрадіолу), стан імунітету (зниження НК-цитотоксичності, збалансування цитокінового профілю), усунення дефіциту вітаміну D і зниження прокоагуляційного потенціалу системи гемостазу.

Створення сприятливих умов для розвитку гестаційного процесу дає змогу знизити частоту виникнення плацентарної недостатності майже удвічі до 35,0% проти 62,5% інших ускладнень вагітності і пологів, порушень стану плода й новонародженого.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

Наукове дослідження виконано в рамках НДР «Розробка тактики ведення вагітності після перенесеного грипу та інших гострих респіраторних вірусних інфекцій» (№ держреєстрації 0121U100447), фінансувалося МОЗ України за кошти державного бюджету (за бюджетною програмою КПКВК 2301020 «Наукова і науково-технічна діяльність у сфері охорони здоров'я»).

### References/Література

1. Cantu J, Tita AT. (2013). Management of influenza in pregnancy. *Am J Perinatol.* 30: 99–103. doi: 10.1055/s-0032-1331033.
2. Li Z, Ren A, Liu J et al. (2007). Maternal flu or fever, medication use, and neural tube defects a population-based case-control study in Northern China. *Birth Defect Res Clin Mol Teatol.* 2: 225–300. doi: 10.1002/bdra.20342.
3. Littauer EQ, Esser ES, Antao OQ et al. (2017). H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation. *PLoS Pathog.* 13 (11): e1006757. doi: 10.1371/journal.ppat.1006757.
4. Memoli MJ, Harvey H, Morens DM, Taubenberger JK. (2013). Influenza in pregnancy. *Influenza Other Respir Viruses.* 7: 1033–1039. doi: 10.1111/irv.12055.
5. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. (2012). Effects of influenza on pregnant women and infants. *Am J Obstet Gynecol.* 207: S3-8. doi: 10.1016/j.ajog.2012.06.068.
6. Shpak IV. (2013). Influence of influenza infection in pregnant women on the state of uteroplacental and fetal-placental blood flow. *World of Medicine and Biology.* 3: 141–144.

#### Відомості про авторів:

**Деркач Андрій Дмитрович** — аспірант каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

<https://orcid.org/0000-0002-8245-051X>.

**Жданович Олексій Ігорович** — д.мед.н., проф. каф. неонатології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

<https://orcid.org/0000-0001-6031-8852>.

Стаття надійшла до редакції 11.01.2022 р.; прийнята до друку 25.04.2022 р.