

DOI: 10.21802/artm.2022.2.22.37
УДК 618.3-06:616.921.5:618.36-008.64-084

КОМПЛЕКС ЗАХОДІВ ПРОФІЛАКТИКИ ПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІСЛЯ ГРИПУ, ПЕРЕНЕСЕНОГО НА РАННІХ ТЕРМІНАХ ВАГІТНОСТІ

А.Д. Деркач, Т.В. Коломійченко

*Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, кафедра акушерства, гінекології та репродуктології, м. Київ, Україна,
ORCID ID: 0000-0002-8245-051X,
ORCID ID: 0000-0003-1131-3611, e-mail: tanyakolom@gmail.com*

Резюме. Мета. Підвищити ефективність тактики ведення вагітності при синдромі плацентарної дисфункції після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності, шляхом розробки та впровадження патогенетично обґрунтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали і методи. Для перевірки ефективності запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів відібрано 80 вагітних жінок після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності: 40 жінок, вагітність у яких проводили за оптимізованою тактикою (основна група) і 40 жінок (група порівняння), ведення вагітності у яких здійснювали відповідно до клінічних протоколів МОЗ.

Результати. Гомеостаз пацієнток у I триместрі вагітності після перенесеного грипу характеризується порушеннями, які корелюють з плацентарною дисфункцією: надмірна НК-цитотоксичність, прозапальні зміни цитокінового профілю, прокоагулянтний стан системи гемостазу. Оптимізація тактики ведення вагітності у таких пацієнток полягає в застосуванні патогенетично обґрунтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів терапії для профілактики плацентарної недостатності й зниження негативного впливу гіперімунної відповіді (аспірін, дипіридабол, прогестагени, внутрішньовенний імуноглобулін, вітамін D). Застосування запропонованого комплексу заходів має позитивний вплив на гормональну функцію плаценти (нормалізація рівня прогестерону та естрадіолу), стан імунітету (зниження НК-цитотоксичності, збалансування цитокінового профілю), усунення дефіциту вітаміну D та зниження прокоагуляційного потенціалу системи гемостазу.

Висновки. Створення сприятливих умов для розвитку гестаційного процесу дозволяє знизити частоту виникнення плацентарної недостатності майже у 2 рази до 35,0 % проти 62,5 %, інших ускладнень вагітності й пологів, порушень стану плода і новонародженого.

Ключові слова: вагітність, грип, фето-плацентарна дисфункція, акушерські і перинатальні ускладнення, профілактика.

Вступ. Спостереження за вагітними жінками під час пандемії та сезонного грипу показали, що вони більш схильні до розвитку захворювання з тяжкими ускладненнями аж до летального результату. При пандемії грипу в 1918 р. за даними одного з госпіталів США серед 1350 вагітних, які захворіли на грип, смертність складала 27 % (365 випадків) [1].

Вагітність – це особливий стан організму жінки, у якому спостерігається перебудова багатьох функцій, зокрема гормональної та імунологічної систем, спрямована на захист та розвиток плода. Фізіологічна імуносупресія, що, з одного боку, підтримує імунну толерантність, необхідну для виношування алогенного плода, з іншого, порушує імунну реакцію, робить організм матері більш вразливим до інфекції [2].

Нормальна структура та функціонування плаценти мають вирішальне значення як для забезпечення росту та розвитку плода, так і для його захисту від запалення. Найвні дані про вплив захворювання вагітної грипом на плід суперечливі. Показана статистична залежність з деякими вродженими вадами (розщеплення твердого піднебіння, дефекти розвитку нервової трубки, вади серця). Проведене дослідження [3] показало зниження частоти вроджених вад плода при застосуванні жарознижуючої 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 у дитини в подальшому шизофренії, неврологічних захворювань, лейкемії, метаболічних порушень.

Тобто негативні наслідки для плода під час вагітності, найбільш імовірно, пов'язані з непрямим впливом експресії запалення цитокінів у матері та дисрегуляцією гормонів, що забезпечують нормальний процес гестації, і, як наслідок, розвиваються циркуляторні розлади, дистрес плода й асфіксія новонародженого [4, 5]. При цьому для грипу внутрішньоутробне інфікування не підтверджене ні в клінічних, ні в експериментальних дослідженнях. При цьому доведено, що грип у вагітної супроводжується підвищеним ризиком викидня, передчасних пологів, мертворождень, смертності новонароджених та низькою вагою при народженні [6, 7].

Обґрунтування дослідження. Повідомлення про грипозоподібну хворобу при вагітності корелюють із п'ятикратним збільшенням перинатальної захворюваності та смертності [8, 9]. Такі наслідки пояснюються тяжкими респіраторними порушеннями у матері при грипі у III триместрі вагітності і розвитком ФПН внаслідок порушень гормональної регуляції та імунітету при захворюванні у I-II триместрі. На тлі грипу часто спостерігаються самовільні аборти, внутрішньоутробна загибель плода, передчасні пологи [10].

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

Мета дослідження: підвищити ефективність тактики ведення вагітності при синдромі плацентарної дисфункції після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності, шляхом розробки та впровадження патогенетично обґрунтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали і методи. Для перевірки ефективності запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів відібрано 80 вагітних жінок після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності, з високим ризиком ФПН. Методом рандомізації пацієнток розділили на 2 групи: 40 жінок, вагітність у яких проводили за оптимізованою тактикою (основна група) і 40 жінок (група порівняння), ведення вагітності у яких здійснювали відповідно до клінічних протоколів МОЗ. Групи були порівнюваними за віком, паритетом вагітностей, акушерсько-гінекологічним та соматичним анамнезом, тяжкістю перенесеного захворювання. 50 жінок, вагітність яких не була ускладнена грипом чи ГРВІ, склали контрольну групу. Дослідження проведені 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 ефektor 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

вивчено рівень цитокинів у периферичній крові: інтерлейкін-1 (IL-1), інтерлейкін-10 (IL-10). Дослідження 25-гідроксивітаміну D, 25-(OH)D проводилось імуноферментним методом. Аналізатор і тест-система EUROIMMUN (Германія). Дослідження активності фактору Віллебранда (ФВ) проводили на агрегометрі Chronolog 490-4D (США). Визначення гормонів сироватки крові здійснювалося за допомогою стандартних наборів для імунорадіометричного визначення IMMUNOTECH (Чеська республіка) і «Института биорганической химии НАН Беларуси».

Кількісних 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 $p = 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Для підтвердження ролі високої НК-цитотоксичності, цитокинового дисбалансу, дефіциту вітаміну D та ендотеліальної дисфункції (зростання D-димеру та фактору Віллебранда) у виникненні плацентарної дисфункції (ПД) після перенесеного грипу проведено кореляційний аналіз (табл. 1) між цими показниками та ранніми ознаками плацентарної дисфункції (гормональна функція, ангиогенез, матковий кровоток). Встановлено обернений зв'язок середньої сили між рівнем прогестерону в крові та показниками НК-цитотоксичності, сильний обернений зв'язок із співвідношенням прозапальних/протизапальних цитокинів ($r = -0,68$) та сильний прямий зв'язок ($r = 0,65$) з рівнем вітаміну D. Аналогічної направленості зв'язки виявлені для естрогену, проте їх сила була меншою. Обернений зв'язок середньої сили встановлено між рівнем PIGF у крові, достатня забезпеченість яким необхідна для нормального формування та розвитку плаценти, та ознаками дисбалансу імунітету та більш сильний прямий зв'язок з рівнем вітаміну D ($r = 0,51$).

Таблиця 1

Кореляція (r) між ознаками плацентарної дисфункції та показниками стану гомеостазу жінок після перенесеного грипу

Показник стану / Ознака ПД	НК лізис 1:10	НК лізис 1:20	IL-1/ IL-10	Вітамін D	D-димер	ФВ
Прогестерон	-0,52	-0,46	-0,68	0,65	-0,31	-0,28
Естрадіол	-0,46	-0,37	-0,34	0,51	-0,26	-0,21
PIGF	-0,35	-0,30	-0,35	0,38	-0,67	-0,68
PI маткових артерій	0,31	0,28	0,30	-0,34	0,61	0,71

Сильна обернена кореляція виявлена між PIGF та маркерами судинних порушень: D-димером ($r = -0,65$) та ФВ ($r = -0,68$). Для скринінгового маркеру, що свідчить про порушення кровотоку внаслідок недостатньої інвазії спіральних артерій – PI маткових артерій, виявлена пряма сильна кореляція з D-димером ($r = 0,61$) та ФВ ($r = 0,71$).

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 даній категорії вагітних, що дозволить знизити частоту плацентарної недостатності та інших акушерських і перинатальних ускладнень.

Враховуючи результати кореляційного аналізу, ми вважали за потрібне включити до профілактичного комплексу препарати, що мають регулюючий вплив на гормональний стан фето-плацентарного комплексу, імуномодулюючий вплив, антиагрегантну дію.

Для профілактики розвитку плацентарної недостатності після перенесеного грипу на ранніх

термінах вагітності рекомендується ретельне спостереження за вагітною та наступні терапевтичні заходи залежно від виявлених порушень: 1 – аспірин як базова профілактика ФПН з 12-14 тижнів вагітності за відсутності ознак кровотечі при загрозі переривання до 32 тижнів 75 мг один раз на добу перед сном; дипірида-мол 75 мг на добу 4 тижні; при порушенні гормональної функції плаценти дідрогестерон по 10 мг 2 рази на добу до 20 тижнів вагітності з наступним поступовим зниженням дози; при екстремально високих рівнях НК-цитотоксичності, загрозі звичного невиношування – внутрішньовенний імуноглобулін 25 мг двічі через дві доби в умовах стаціонару; вітамін D 4000 МО

протягом 1 місяця (при вираженому дефіциті доза та тривалість прийому можуть бути підвищені).

Проведений динамічний моніторинг після 1 місяця лікування показав покращення гормональної функції плаценти на тлі застосування рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу. Так, знижений до лікування рівень прогестерону (рис. 1) нормалізувався і склав $136,13 \pm 2,79$ 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.

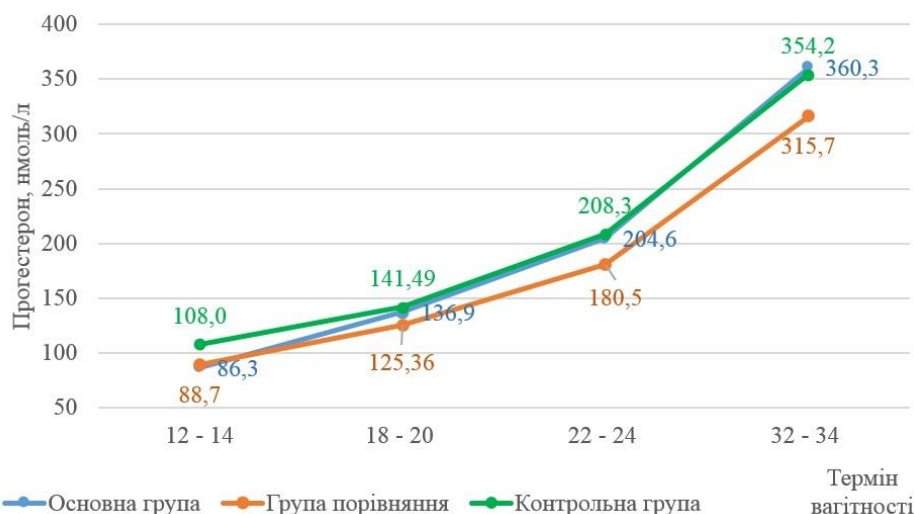


Рис. 1. Рівень прогестерону в крові жінок після перенесеного грипу в динаміці залежно від тактики ведення, нмоль/л.

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

Під впливом рекомендованого комплексу відмічені позитивні зміни гомеостазу вагітних. Так, через місяць після початку 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 відрізнялось від значень контрольної групи. Така ж динаміка спостерігалась і для іншого показника – НК лізису 1:20. Показники жінок групи порівняння залишились достовірно вищими відносно значень контрольної групи, що створює несприятливі умови для розвитку вагітності.

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

Зниження фактору Віллебрандта з 1,54 [1,38; 1,74] до 0,92 [0,68; 1,08] МО/мл ($p < 0,05$) свідчить про покращення функції ендотелію, що у свою чергу створює сприятливі умови для розвитку фето-плацентарного комплексу.

Як видно з рисунку 3, застосування в терапії препаратів вітаміну D дозволило суттєво знизити частку жінок з неоптимальними рівнями цього вітаміну з 87,5% до 37,5% ($p < 0,05$), причому у випадках дефіцитних станів вдалось довести рівень вітаміну D у крові до оптимального або субоптимального. У групі порівняння частка жінок з субоптимальним або дефіцитним рівнем вітаміну D залишилась на рівні вищому за 80%, що майже в 2 рази перевищувало відповідну частку жінок контрольної групи – 44,0% ($p < 0,05$).

Застосування рекомендованої тактики ведення вагітних після грипу, перенесеного в ранні терміни вагітності дозволило знизити частоту виникнення плацентарної недостатності майже у 2 рази, 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 ($8,75 \pm 0,27$ проти $6,78 \pm 0,32$ та $9,74 \pm 0,25$ балу у жінок групи порівняння та контрольної групи відповідно, $p < 0,05$))

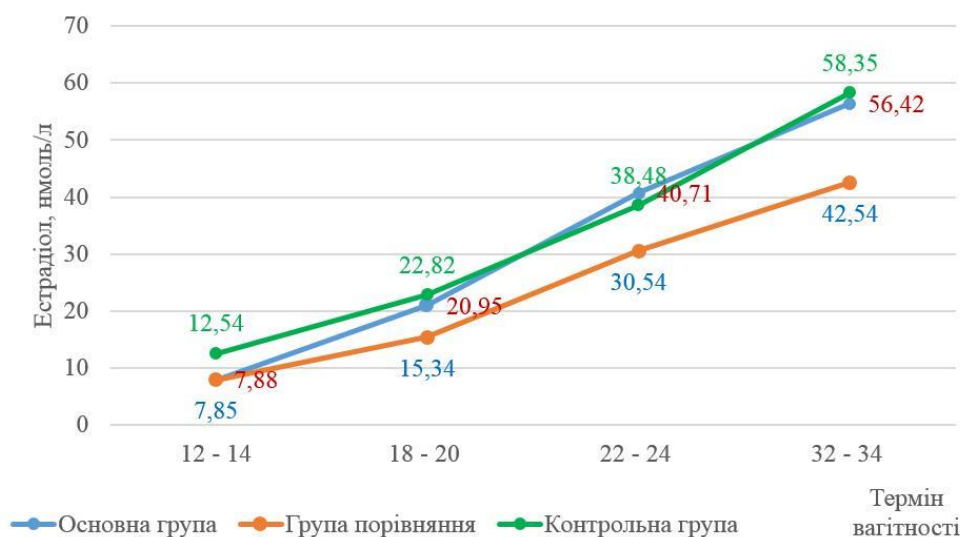
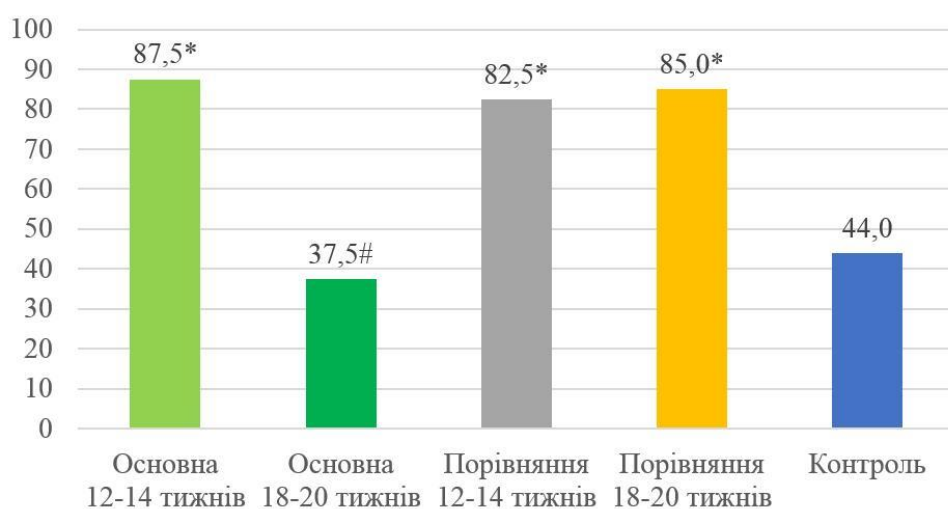


Рис. 2. Рівень естрадіолу в крові жінок після перенесеного грипу в динаміці вагітності залежно від тактики її ведення, нмоль/л.

Таблиця 2
Показники НК-цитотоксичності жінок після перенесеного грипу в динаміці вагітності залежно від тактики її ведення, Med [LQ; UQ]

Показник НК-цитотоксичності, %	Група обстежених				Контрольна група, n = 50
	Основна група, n = 40		Група порівняння, n = 40		
	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]
ІІ-1/ ІІ-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 у терміні вагітності 12-14 тижнів (p<0,05).



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 у терміні вагітності 12-14 тижнів (p<0,05).

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

Створення більш сприятливих умов розвитку гестаційного процесу відобразилось і в зниженні частоти ускладнень вагітності та пологів відносно групи порівняння (табл. 3). Так, загроза передчасних пологів відмічена у 10,0 % та 6,0 % жінок основної та контрольної групи проти 27,5 % пацієнок групи порівняння ($p < 0,05$). Порушення стану плода в основній групі у вигляді його дистресу або затримки розвитку відмічені у 17,5 % проти 42,5 % у групі порівняння ($p < 0,05$) та

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 спостерігалось. Передчасні пологи відбулись у 2 (5,0 %) жінок основної групи проти 7 (17,5 %) жінок групи порівняння ($p < 0,05$). Більш ніж у 2 рази знизилась частота дистресу плода в пологах (15,0 % проти 37,5 % відповідно ($p < 0,05$)).

Таблиця 3

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

Показник	Група обстежених					
	Основна група, n = 40		Група порівняння, n = 40		Контрольна група, n = 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Загроза передчасних пологів	4	10,0#	11	27,5*	3	6,0
Дистрес плода	7	17,5#	17	42,5*	4	8,0
ЗРП	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 вилів 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 ($p < 0,05$).

2/3 новонароджених основної групи народились 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 лише у 17,5 % новонароджених основної групи проти 42,5 % дітей групи порівняння ($p < 0,05$). Звертає на себе увагу суттєве зниження у 3,3 рази частоти неврологічних порушень відносно групи порівняння (7,5 % проти 25,0 %, $p < 0,05$), що може бути пов'язано як зі зменшенням гіпоксичного впливу, так і зниженням негативної дії гіперімунної відповіді (надмірна НК-цитотоксичність та залишковий вплив цитокінового шторму) на формування ЦНС плода.

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

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

Застосування запропонованого комплексу заходів має позитивний вплив на гормональну функцію плаценти (нормалізація рівня прогестерону та естрадіолу), стан імунітету (зниження НК-цитотоксичності, збалансування цитокінового профілю), усунення

дефіциту вітаміну D та зниження прокоагуляційного потенціалу системи гемостазу.

Створення сприятливих умов для розвитку гестаційного процесу дозволяє знизити частоту виникнення плацентарної недостатності майже у 2 рази до 35,0 % проти 62,5 %, інших ускладнень вагітності і пологів, порушень стану плода і новонародженого.

Гранти. 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:

- Harris JW. Influenza Occurring in Pregnant Women: A Statistical Study of Thirteen Hundred and Fifty Cases. Journal of the American Medical Association. 1919; 72(14):978-980. DOI:10.1001/jama.1919.02610140008002
- Raj RS, Bonney EA, Phillippe M. Influenza, immune system, and pregnancy. Reprod Sci. 2014; 21(12):1434-1451. DOI: 10.1177/1933719114537720
- Li Z, Ren A, Liu J, et al. 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. 2007; 2:225-300. DOI: 10.1002/bdra.20342

4. Littauer EQ, Esser ES, Antao OQ, et al. H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation. *PLoS Pathog.* 2017; 13(11):e1006757. DOI: 10.1371/journal.ppat.1006757
5. Shpak IV. Influence of influenza infection in pregnant women on the state of uteroplacental and fetal-placental blood flow *World of Medicine and Biology.* 2013; 3:141-144 (In Ukr.).
6. Cantu J, Tita AT. Management of influenza in pregnancy. *Am J Perinatol.* 2013; 30:99-103. DOI: 10.1055/s-0032-1331033
7. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2012; 207:3-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.06.068
8. Memoli MJ, Harvey H, Morens DM, Taubenberger JK. Influenza in pregnancy. *Influenza Other Respir Viruses.* 2013; 7:1033-9. DOI: 10.1111/irv.12055
9. Pierce M, Kurinczuk JJ, Spark P, Brocklehurst P, Knight M. Ukoss Perinatal outcomes after maternal 2009/H1N1 infection: national cohort study. *BMJ* 2011; 342:d3214. DOI: 10.1136/bmj.d3214
10. Meijer W, Wensing A, Bruinse H and Nikkels P, 2014. High Rate of Chronic Villitis in Placentas of Pregnancies Complicated by Influenza A/H1N1 Infection. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 2014; 2014:1-5. DOI: 10.1155/2014/768380

UDC 618.3-06:616.921.5:618.36-008.64-0

PROPHYLAXIS COMPLEX OF PLACENTAL DYSFUNCTION AFTER THE INFLUENZA TRANSFERRED IN THE EARLY STAGES OF PREGNANCY

A.D. Derkach, T.V. Kolomiichenko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Kyiv, Ukraine, ORCID ID: 0000-0002-8245-051X, ORCID ID: 0000-0003-1131-3611, e-mail: tanyakolom@gmail.com

Abstract. Aim of the research: to increase the effectiveness of tactics for the presence of placental dysfunction in the background of influenza by developing and implementing a pathogenetically sound set of treatment and prevention measures.

Materials and methods. Test the effectiveness of the proposed set of treatment-and-prophylactic measures, 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. The cytotoxicity of natural killers (NK) was assessed by flow cytometry. The level of cytokines in peripheral blood was studied by enzyme-linked immunosorbent assay: interleukin-1 (IL-1), interleukin-10 (IL-10). The study of 25-hydroxyvitamin D, 25- (OH) D was performed by enzyme-linked immunosorbent assay. Determination of serum hormones was performed using standard kits for immunoradiometric determination.

Results. Homeostasis in the first trimester of pregnancy after influenza is characterized by disorders that reflect further plantar dysfunction: a list of NK cytotoxicity, proinflammatory changes in the cytokine profile, the procoagulant state of the hemostasis system. 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). Immunity also improved: one month after starting treatment with NK lysis 1:10 decreased from 24 [15; 30] to 17 [13; 21] ($p < 0.05$), the balance of the cytokine profile was manifested in a decrease in the ratio of IL-1 / IL-1 from 1.36 [1.12; 2.51] to 0.82 [0.42; 1.16] ($p < 0.05$). The proportion of women with suboptimal vitamin D levels decreased significantly from 87.5% to 37.5% ($p < 0.05$), and in cases of deficient conditions it was possible to bring the level of vitamin D in the blood to optimal or suboptimal. Reduction of Willebrand factor from 1.54 [1.38; 1.74] to 0.92 [0.68; 1.08] IU / ml ($p < 0.05$) indicates an improvement in endothelial function, which in turn creates favorable conditions for the development of the fetoplacental complex. The use of the recommended management of pregnant women after influenza in early pregnancy has reduced the incidence of placental insufficiency by almost 2 times, which was diagnosed in 13 (35.0%) women in the main group against 25 (62.5%) patients in the comparison group $p < 0.05$.

Conclusions. The use of the recommended set of measures has a positive effect on hormonal functions of the placenta (normalization of progesterone and estradiol levels), immune status (reduction of NK cytotoxicity, cytokine profile balance), elimination of vitamin D deficiency and reduction of procoagulation potential of hemostasis. Creating favourable conditions for the development of gestation can reduce the incidence of placental insufficiency by almost 2 times to 35.0% vs. 62.5%.

Keywords: pregnancy, influenza, fetoplacental dysfunction, obstetric and perinatal complications, prophylaxis.

Стаття надійшла в редакцію 18.05.2022 р.

Стаття прийнята до друку 24.06.2022 р.