



RS Global
Journals

Scholarly Publisher
RS Global Sp. z O.O.
ISNI: 0000 0004 8495 2390

Dolna 17, Warsaw, Poland 00-773
Tel: +48 226 0 227 03
Email: editorial_office@rsglobal.pl

JOURNAL	World Science
p-ISSN	2413-1032
e-ISSN	2414-6404
PUBLISHER	RS Global Sp. z O.O., Poland
ARTICLE TITLE	ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ПІСЛЯ ГРИПУ, ПЕРЕНЕСЕНОГО НА РАННІХ ТЕРМІНАХ ВАГІТНОСТІ
AUTHOR(S)	Камінський В'ячеслав Володимирович, Коломійченко Тетяна Василівна, Жданович Олексій Ігоревич, Деркач Андрій Дмитрович, Сербенюк Анастасія Валеріївна, Kaminskyi V. V., Zhdanovich O. I., Kolomiychenko T. V., Derkach A. D., Serbenuyk A. V. (2020) Optimization of Pregnancy Tactics After Influenza Transferred in Early Pregnancy. World Science. 9(61). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30122020/7280
ARTICLE INFO	
DOI	https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30122020/7280
RECEIVED	17 October 2020
ACCEPTED	29 November 2020
PUBLISHED	04 December 2020
LICENSE	 This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License .

© The author(s) 2020. This publication is an open access article.

ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ПІСЛЯ ГРИПУ, ПЕРЕНЕСЕНОГО НА РАННІХ ТЕРМІНАХ ВАГІТНОСТІ

Камінський В'ячеслав Володимирович, д.мед.н., професор, член-кор. НАМН України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5369-5817>

Коломійченко Тетяна Василівна, к.т.н., головний науковий співробітник кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1131-3611>

Жданович Олексій Ігоревич, д.м.н., професор кафедри неонатології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6031-8852>

Деркач Андрій Дмитрович, аспірант кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-8245-051X>

Сербенюк Анастасія Валеріївна, к.м.н., асистент кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-7212-2678>

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30122020/7280

ARTICLE INFO

Received: 17 October 2020

Accepted: 29 November 2020

Published: 04 December 2020

KEYWORDS

pregnancy, influenza, placental dysfunction, immune system, hemostasis system, vitamin D, prevention.

ABSTRACT

The obtained results created a theoretical basis for optimizing the tactics of pregnancy management in such patients by applying a pathogenetically sound set of treatment and prevention measures. The proposed complex includes assessment of risk factors, additional examinations, monitoring of the condition of the pregnant woman and fetus, treatment measures to prevent placental insufficiency and reduce the negative effects of hyperimmune response (aspirin, dipyridamole, progestogens, intravenous immunoglobulin, vitamin D).

To test the effectiveness of the proposed set of treatment and prevention measures, 80 pregnant women were selected after influenza, transmitted in early pregnancy, with a high risk of placental dysfunction. Patients were randomly divided into 2 groups: 40 women whose pregnancies were performed according to optimized tactics (main group) and 40 women (comparison group) whose pregnancies were managed according to the clinical protocols of the Ministry of Health.

Testing the effectiveness of the proposed set of measures showed its positive effect on hormonal function of the placenta (normalization of progesterone and estradiol levels), immune status (reduction of NK-cytotoxicity, balance of cytokine profile), elimination of vitamin D deficiency and reduction of procoagulation potential of the hemostasis system.

Creating favorable conditions for the development of gestation has reduced the incidence of placental insufficiency by almost 2 times to 35.0% vs. 62.5%. Against the background of the recommended tactics of pregnancy after influenza, the frequency of complications of pregnancy, disorders of the fetus and newborn has decreased significantly.

Citation: Kaminskyi V. V., Zhdanovich O. I., Kolomiychenko T. V., Derkach A. D., Serbenyuk A. V. (2020) Optimization of Pregnancy Tactics After Influenza Transferred in Early Pregnancy. *World Science*. 9(61). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30122020/7280

Copyright: © 2020 Kaminskyi V. V., Zhdanovich O. I., Kolomiychenko T. V., Derkach A. D., Serbenyuk A. V. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Вступ. Доведено, що грип у вагітної супроводжується підвищеним ризиком викидня, передчасних пологів, мертвонароджень, смертності новонароджених та низькою вагою при народженні [1, 2]. Повідомлення про грипозподібну хворобу при вагітності корелюють із п'ятикратним збільшенням перинатальної захворюваності та смертності [3, 4]. Такі наслідки пояснюються важкими 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.

Кінцевою точкою негативного впливу несприятливих процесів в організмі матері при захворюванні на грип є формування фетоплацентарної недостатності, основа якої порушення матково-плацентарного кровотоку [5]. Наразі ФПН, а саме недостатність інвазії цитотрофобласта в спіральні артерії, вважають, основною об'єднуючою патогенетичною ланкою так званих «великих акушерських синдромів», які обумовлюють високі показники материнської і перинатальної смертності.

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, гіпоксичні стани плода і новонародженого [6].

Переважає більшість дослідників проблеми «грип і вагітність» зосереджуються саме на веденні вагітності при тяжкому перебігу грипу або викликаних грипом пневмоніях, що загрожують материнською смертністю і стосуються грипу, перенесеного у III триместрі вагітності. Особливості ж вагітності та стану плода після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності лишаються поза увагою, не розроблено також рекомендацій по веденню вагітності цієї категорії жінок.

Мета дослідження. Оптимізація тактики ведення вагітності після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності шляхом розробки та впровадження патогенетично обгрунтованого профілактичного комплексу у даної категорії вагітних.

Матеріали і методи дослідження. Проведеними нами клініко-анамнестичними дослідженнями встановлено, що перенесений у ранніх термінах вагітності грип з тяжким перебігом та високою частотою ускладнень при наявності додаткових факторів ризику (старший вік, ожиріння, серцево-судинна патологія, ускладнений інфекційний та акушерсько-гінекологічний анамнез) асоціюється з високою частотою фето-плацентарної дисфункції (56,7%) та інших акушерських і перинатальних ускладнень (загроза переривання вагітності, дистрес плода, затримка його росту, прееклампсія, оперативне розродження, передчасні пологи, патологічна крововтрата в пологах, дистрес плода в пологах, порушення стану дитини при народженні та дизадатаційні синдроми), що потребує розробки тактики ведення такої категорії вагітних [7].

Комплексні дослідження гомеостазу пацієнток I триместрі вагітності після перенесеного нещодавно грипу виявили його порушення, які асоціюються з подальшою плацентарною дисфункцією: надмірна НК-цитотоксичність, прозапальні зміни цитокінового профілю, прокоагулянтний стан системи гемостазу [8].

Виявлені фактори раннього ризику плацентарної дисфункції та уточнені патогенетичні механізми її розвитку дали теоретичні підстави для розробки тактики ведення вагітності та патогенетично обгрунтованого профілактичного комплексу у даної категорії вагітних, що дозволить знизити частоту плацентарної недостатності та інших акушерських і перинатальних ускладнень.

Профілактика розвитку плацентарної недостатності після перенесеного грипу полягає, перш за все, у щепленні від грипу на прекоцепційному етапі та в будь-якому терміні вагітності до або в період епідемії. Виявлення факторів ризику, прегравідарна підготовка, корекція материнських факторів, робота із сімейною парою щодо відповідального батьківства, народження здорової дитини та збереження здоров'я матері. Дотримання режиму дня та раціональне харчування. Відмова від шкідливих звичок (тютюнопаління, вживання алкоголю тощо).

В разі захворювання на грип у ранніх термінах вагітності до обліку у жіночій консультації, оцінити ризик виникнення плацентарної дисфункції (тяжкість перенесеного грипу, вік жінки, наявність ожиріння, супутньої серцево-судинної патології), при підвищеному ризику бажано проведення додаткових лабораторних обстежень (оцінка гормональної функції плаценти, НК-цитотоксичності, рівня інтерлейкінів, вітаміну D, показників системи гемостазу) та доплерометрії для оцінки стану матково-плацентарно-плодового кровотоку (III маткових артерій, спіральних артерій, термінальних гілок артерії пуповини).

При визначенні високого ризику – ретельне спостереження за вагітною та призначення застосування рекомендованого комплексу профілактичних заходів залежно від виявлених порушень:

1 – аспірин як базова профілактика ФПН з 12-14 тижнів вагітності за відсутності ознак кровотечі при загрози переривання до 32 тижнів 75 мг один раз на добу перед сном;

2 – дипіридамола 75 мг на добу 4 тижні (при виявленні плацентарної дисфункції повторний курс у 28-32 тижні вагітності);

3 – при порушенні гормональної функції плаценти – прогестагени, рекомендовано дідрогестерон по 10 мг 2 рази на добу до 20 тижнів вагітності з наступним поступовим зниженням дози;

4 – при екстремально високих рівнях НК-цитотоксичності, загрози звичного невиношування – внутрішньовенний імуноглобулін 25 мг двічі через дві доби в умовах стаціонару;

5 – вітамін D 400 МО протягом 1 місяця (при вираженому дефіциті доза та тривалість прийому можуть бути підвищені);

6 – при наявності дисбіозу – патогенетичне лікування в залежності від збудників а після цього обов'язкове призначення курсу пробіотиків.

Для перевірки ефективності запропонованого комплексу лікувально-профілактичних заходів відібрано 80 вагітних жінок після грипу, перенесеного у ранніх термінах вагітності, з високим ризиком ФПН. Методом рандомізації пацієнок 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 клінічних протоколів МОЗ. Групи були порівнюваними за віком, паритетом вагітностей, акушерсько-гінекологічним та соматичним анамнезом, тяжкістю перенесеного захворювання.

Цитотоксичність природних кілерів оцінювали за допомогою проточної цитометрії, використовували проточний цитометр FACScan (Becton Dickinson). Клітини мішені лінії K562 мітили флуоресцентною міткою CFDA (карбокси-2,7-дихлорофлуоресцеїн діацетат) Mol Probes (США). Ефектори (моноклеарні клітини периферичної крові) виділяли на градієнті щільності Histopaque1077 ("Sigma", США). Клітини мішені інкубували з ефекторами у співвідношеннях 1/5 5 1/10 1/20 4 години в RPMI-1640 с 10 % бичачою сироваткою в інкубаторі при 37 °С з 5 % CO₂ ("Revco", Швейцарія). Після цього мертві (пермеабілізовані) клітини мітили пропідієм йодистим PI ("Sigma", США), в результаті підраховували лізис для кожного співвідношення ефектор/мішень. % цитотоксичності = % мічених PI (червона флуоресценція) / на кількість мішеней, мічених CFDA (зелена флуоресценція). 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 вивчено рівень цитокінів в периферичній крові: інтерлейкін-1 (IL-1), інтерлейкін-2 (IL-2), інтерлейкін-6 (IL-6), інтерлейкін-8 (IL-8), інтерлейкін-10 (IL-10), фактор некрозу пухлин (ФНП).

Дослідження 25-гідроксिवітаміну D, 25-(ОН)D проводилось імуноферментним методом. Аналізатор і тест-система EUROIMMUN (Германія).

Загальний аналіз крові проводився на автоматичному гематологічному апараті Mindray BC-3200 фотометричним і кондуктометричним методами, реагентами «Mindray». Проводили лабораторне дослідження фібриногену (Ф), активованого часткового тромбінового часу (АЧТЧ), розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК) та D-димеру на коагулометрії полуавтоматичному Helena C-2 реагентами виробника «Helena». Дослідження активності фактору Віллебранда (ФВ) та індукованої аденезиндифосфорною кислотою (АДФ) агрегаційної функції тромбоцитів проводили на агрегометрії Chronolog 490-4D (США).

Для визначення вмісту стероїдних гормонів (естрадіолу та прогестерону) в сироватці периферичної крові використовували радіоімунологічні методи. Визначення гормонів сироватки крові здійснювалося за допомогою стандартних наборів для імунорадіометричного визначення IMMUNOTECH (Чеська республіка) і "Института биоорганической химии НАН Беларуси".

Методи описової статистики кількісних змінних міри центральної тенденції – медіану (Med), інтерквартильний розмах [LQ; UQ]. Категоріальні змінні представлені як абсолютне число випадків у групі та частота у відсотках – n (%). Тестування відмінностей між незалежними вибірками в разі кількісних змінних здійснювали за допомогою рангового

критерію Манна-Уїтні, а в разі категоріальних змінних – за допомогою точного критерію Фішера. При проведенні статистичного аналізу розраховували рівень значущості (p), критичним вважали рівень 0,05.

Результати досліджень. Проведений динамічний моніторинг після 1 місяця показав покращення гормональної функції плаценти на тлі застосування рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу. Так, знижений до лікування рівень прогестерону 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. Позитивний вплив запропонованих лікувально-терапевтичних заходів на гормональну функцію плаценти продемонстрував і рівень іншого гормону – естрадіолу.

Застосування відповідної терапії з імуномодулюючими властивостями дозволило знизити небезпечно підвищений рівень НК-цитотоксичності у жінок основної групи (табл. 1). 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. У жінок групи порівняння не відмічено суттєво зниження відповідних показників, які залишились достовірно вищими відносно показників жінок контрольної групи, що створює несприятливі умови для розвитку вагітності і сприяє виникненню плацентарної недостатності.

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				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]

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 ($p < 0,05$).

На тлі рекомендованого ведення вагітності вдалося збалансувати цитокіновий профіль вагітних основної групи (табл. 2), суттєво знизилась концентрація в крові переважної більшості прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП) 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 0,93 [0,57; 1,12] ($p > 0,05$). У жінок групи порівняння не спостерігалось суттєвих змін цитокінового профілю, який характеризувався прозапальним дисбалансом.

Застосування в терапії препаратів вітаміну D дозволило суттєво знизити частку жінок основної групи з неоптимальними рівнями цього вітаміну з 87,5 % до 37,5 % ($p < 0,05$), причому у випадках дефіцитних станів вдалось довести рівень вітаміну D в 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 % ($p < 0,05$).

У жінок основної групи на тлі рекомендованої терапії відмічено зниження протромботичної направленості стану системи гемостазу (табл. 6.4). На тлі достовірного зростання кількості тромбоцитів відмічено зниження їх агрегаційної активності з 63,6 [52,1; 77,3] до 51,2 [44,5; 61,1] % ($p < 0,05$). На такий же напрямок змін вказує зниження рівня фібриногену та РФМК-тесту при подовженні АЧТЧ та зниження D-димеру з 312,2 [296,4; 329,7] до 214,5 [198,2; 244,2] нг/мл ($p < 0,05$).

Таблиця 2. Показники цитокінового профілю жінок після перенесеного грипу в динаміці вагітності залежно від тактики її ведення, Med [LQ; UQ]

Показник, пг/мл	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	
ІЛ-1	8,0* [5,4; 9,3]	5,6#^ [4,0; 6,7]	8,2* [5,5; 9,6]	7,6* [5,0; 9,0]	4,4 [3,7; 4,8]
ІЛ-2	11,8 [6,3; 12,9]	7,1#^ [6,0; 8,9]	11,7 [6,0; 12,6]	10,4 [5,6; 11,8]	7,4 [6,5; 8,2]
ІЛ-6	9,5* [6,2; 12,3]	6,5#^ [4,3; 7,2]	9,8* [6,3; 11,2]	8,8* [5,9; 10,0]	6,1 [4,8; 6,7]
ІЛ-8	74,4 * [52,1; 90,3]	68,2 * [52,1; 90,3]	77,1 * [50,3; 87,5]	70,3 * [50,0; 85,2]	53,4 [42,1; 58,4]
ФНП	9,7* [6,1; 12,8]	7,5^ [5,8; 9,3]	9,9* [6,3; 13,4]	9,0* [6,0; 11,2]	6,2 [5,4; 7,1]
ІЛ-10	6,9 [3,5; 8,4]	7,4 [3,5; 8,4]	6,7 [4,0; 9,3]	6,5 [4,1; 9,5]	5,3 [4,8; 7,2]
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]

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 ($p < 0,05$).

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 в свою чергу створює більш сприятливі умови для розвитку і функціонування фето-плацентарного комплексу. Суттєвих покращень стану системи гемостазу у вагітних групи порівняння не відмічалось.

Застосування рекомендованої тактики ведення вагітних після грипу, перенесеного у 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 ($p < 0,05$).

Створення більш сприятливих умов розвитку гестаційного процесу при застосуванні рекомендованої терапії відобразилось і у зниженні частоти ускладнень вагітності, яка не відрізнялась за відповідними показниками жінок контрольної групи (табл. 3), тоді як у пацієнток групи порівняння спостерігався суттєво підвищений рівень показників.

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
Преєклампсія	3	7,5#	10	25,0*	2	4,0
- помірна	3	7,5#	9	22,5*	2	4,0
- тяжка	-	-	2	5,0	-	-
Маловоддя	1	2,5	3	7,5	1	2,0
Багатоводдя	2	5,0	5	12,5	2	4,0

Примітки: * - різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ($p < 0,05$);

- різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння ($p < 0,05$).

Так, загроза передчасних пологів відмічена у 10,0 % та 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 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.

Нижчою була й частота порушень в пологах. 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 ($p < 0,05$)).

Більш сприятливі умови для розвитку плода при вагітності, ведення якої здійснювалось згідно наших рекомендацій, сприяли кращому стану плода і новонародженого. Так, 2/3 новонароджених народилось без асфіксії (75,0 % проти 54,4 % у групі порівняння, $p < 0,05$).

Як видно з даних таблиці 4, суттєво нижчою в основній групі була частка недоношених (5,0 % проти 17,5 % новонароджених групи порівняння, $p < 0,05$) та дітей з гіпотрофією (5,0 % проти 17,5 % відповідно, $p < 0,05$). 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 найбільш 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 гіпоксисного впливу, так і зниженням негативної дії гіперімунної відповіді (надмірна НК-цитотоксичність та залишковий вплив цитокинового шторму) на формування ЦНС плода.

Таблиця 4. Стан новонароджених та ускладнення періоду ранньої неонатальної адаптації у жінок після перенесеного грипу в ранніх термінах вагітності залежно від тактики її ведення

Показник	Група обстежених					
	Основна група, n = 68		Група порівняння, n = 52		Контрольна група, n = 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Недоношеність	2	5,0#	7	17,5*	1	2,0
Гіпотрофія	2	5,0#	8	20,0*	3	6,0
Втрата маси тіла більше 10%	2	5,0#	7	17,5*	1	2,0
Порушення періоду адаптації:	7	17,5#	17	42,5*	4	8,0
- СДР;	3	7,5	6	15,0*	1	2,0
- неврологічні порушення;	3	7,5#	10	25,0*	3	6,0
- гіпоглікемічний синдром;	1	2,5	3	7,5	1	2,0
- гастроінтестинальний синдром;	4	10,0	9	22,5*	3	6,0
- жовтяниця;	3	7,5#	8	20,0*	1	8,0
- геморагічний синдром	2	5,0	4	10,0*	1	2,0

Примітки: * - різниця достовірна щодо показника дітей контрольної групи ($p < 0,05$).

- різниця достовірна щодо показника дітей групи порівняння ($p < 0,05$).

Висновки. Отримані результати комплексних досліджень гомеостазу пацієнток I триместрі вагітності після перенесеного нещодавно грипу створили теоретичне підґрунтя для оптимізації тактики ведення вагітності у таких пацієнток шляхом застосування патогенетично обґрунтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Запропонований комплекс включає в себе оцінку факторів ризику, проведення додаткових обстежень, схему спостереження за станом вагітної та плода, заходи терапії для профілактики плацентарної недостатності і зниження негативного впливу гіперімунної відповіді (аспірин, дипіридамо, прогестагени, внутрішньовенний імуноглобулін, вітамін D).

Проведена перевірка ефективності запропонованого комплексу заходів показала його позитивний вплив на гормональну функцію плаценти (нормалізація рівня прогестерону та естрадіолу), стан імунітету (зниження НК-цитотоксичності, збалансування цитокинового профілю), усунення дефіциту вітаміну D та зниження прокоагуляційного потенціалу системи гемостазу.

Створення сприятливих умов для розвитку гестаційного процесу дозволило знизити частоту виникнення плацентарної недостатності майже у 2 рази до 35,0 % проти 62,5 %. На тлі рекомендованої тактики ведення вагітності після перенесеного грипу суттєво знизилась частота ускладнень вагітності і пологів, порушень стану плода і новонародженого.

Доведена висока ефективність дозволяє рекомендувати запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів при вагітності після грипу перенесеного у ранніх термінах для широкого застосування в акушерській практиці.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Гранти. Наукове дослідження виконано в рамках НДР «Зниження частоти великих акушерських синдромів при вагітності високого ризику з позицій єдиного генезу шляхом впровадження патогенетично спрямованого комплексу профілактики та лікування», (№ держреєстрації 0118U001138, фінансувалося МОЗ України за кошти державного бюджету (за бюджетною програмою КПКВК 2301020 «Наукова і науково-технічна діяльність у сфері охорони здоров'я»).

ЛІТЕРАТУРА

1. Cantu J, Tita AT. Management of influenza in pregnancy. Am J Perinatol. 2013, 30 :99–103. 10.1055/s-0032-1331033
2. Rasmussen SA, Jamieson DJ, Uyeki TM. Effects of influenza on pregnant women and infants. Am J Obstet Gynecol. 2012, 207: S3–8. 10.1016/j.ajog.2012.06.068
3. Memoli MJ, Harvey H, Morens DM, Taubenberger JK. Influenza in pregnancy. Influenza Other Respir Viruses. 2013, 7 :1033–9. 10.1111/irv.12055
4. Le Gars M, Seiler C, Kay AW, et al. Pregnancy-Induced Alterations in NK Cell Phenotype and Function. Front Immunol. 2019;10:2469. Published 2019 Oct 23. doi:10.3389/fimmu.2019.02469
5. Киселёв, О.И. Итоги пандемии гриппа 2009/11: Беременность, иммуносупрессия, грипп и плацентарная экспрессия эндогенных ретровирусов. Санкт-Петербург:Росток, 2014: 311-320 [Kiselev O I Results of the 2009/11 influenza pandemic: Pregnancy, immunosuppression, influenza, and placental expression of endogenous retroviruses. Sankt-Peterburg: Rostok, 2014: 311-320]
6. Шпак І.В. Вплив грипової інфекції у вагітних на стан матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку. Світ медицини та біології. 2013, 3: 141-144 [Shpak I.V. Influence of influenza infection in pregnant women on the state of uteroplacental and fetal-placental blood flow. SvIt meditsini ta biologiyi. 2013,3:141-144].
7. Камінський В.В., Жданович О.І., Коломійченко Т.В., Деркач А.Д. Перебіг вагітності після грипу, перенесеного у I триместрі *Здоровье женщины*. 2020, 7 (153): 14-18 [Kaminskyi V.V., Zhdanovich O.I., Kolomiychenko T.V., Derkach A.D. Pregnancy after influenza in the first trimester. Zdorove zhenshiny. 2020, 7 (153): 14-18].
8. Жданович О.І., Коломійченко Т.В., Деркач А.Д., Данилова Ю.М., Сіренко О.І. Перинатальні аспекти імунологічних порушень у вагітних після грипу перенесеного у ранніх термінах. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2020, 1(45): 14-21 [Zhdanovich A.I., Kolomiichenko T.V., Derkach A.D., Danylova I.N., Sirenko O.I. Perinatal aspects of immunological disturbances in pregnant women after influenza transferred in the early time. Scientific digest of Association of obstetricians and gynaecologists of Ukraine. 2020, 1(45): 14-21].