

НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ  
ОСВІТИ ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**ДЕРКАЧ АНДРІЙ ДМИТРОВИЧ**

УДК 618.3-06:616.921.5+618.36-008.64-084+618.381+618.384

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ТАКТИКИ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА  
ПОЛОГІВ ПРИ СИНДРОМІ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ НА  
ФОНІ ГРИПУ**

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина  
(спеціалізація «Акушерство та гінекологія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,  
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

\_\_\_\_\_ А. Д. Деркач

Науковий керівник: д.мед.н., професор, член-кореспондент НАМН  
України, зав. кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Камінський  
В'ячеслав Володимирович

Київ – 2022

## АНОТАЦІЯ

Деркач А. Д. Оптимізація тактики ведення вагітності та пологів при синдромі плацентарної дисфункції на фоні грипу.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Акушерство та гінекологія»). – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, 2020.

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти виникнення плацентарної дисфункції на фоні грипу шляхом вдосконалення тактики ведення вагітності та пологів на основі встановлення нових ланок патогенезу.

Комплексно обстежено 120 жінок, що переохворіли на грип у I триместрі вагітності (жінки, у яких стався викидень на тлі грипу, не включались в дослідження). У 102 грип був підтверджений експрес-тестами або лабораторно, у 18 діагноз виставлявся клінічно. Для підтвердження використовували експрес-тести у (63 випадки), імуноферментний аналіз (15 випадків), ПЛР (24 випадків). 50 жінок, вагітність яких не була ускладнена грипом чи ГРВІ (контрольна група).

У 56,7 % жінок, що переохворіли на грип у I триместрі вагітності, **надалі** спостерігались ознаки плацентарної дисфункції. У цих жінок у 3 рази частіше (42,6 % проти 15,4 %,  $p < 0,05$ ) **спостерігався** тяжкий перебіг грипу з високою частотою ускладнень. Серед них суттєво більша частка жінок **старших** 30 років: 55,9 % проти 17,3 % ( $p < 0,05$ ). Суттєвим фактором формування плацентарної дисфункції є наявність ожиріння (42,6 % проти 26,9 %,  $p < 0,05$ ), патологія серцево-судинної системи (16,2 % проти 5,8 %,  $p < 0,05$ ) та вегето-судинна дистонія (26,5 % проти 9,6 %,  $p < 0,05$ ). 61,8 % жінок, вказували на часті ГРВІ в анамнезі (проти 42,3 %,  $p < 0,05$ ) та запальні гінекологічні захворювання (23,5 % проти 11,5 % %,  $p < 0,05$ ). Акушерський анамнез ускладнений плацентарною дисфункцією мала кожна п'ята (22,1 % проти 7,7,  $p < 0,05$ ) вагітна. При даній вагітності загроза переривання **спостерігається** у 57,4 % пацієнток, загроза передчасних пологів – у 39,7 %

жінок, дистрес плоду у 76,5 % проти 13,5 % ( $p < 0,05$ ), затримка росту плоду у 54,4 % проти 3,8 %,  $p < 0,05$ ). У третини (32,4% проти 13,5 %,  $p < 0,05$ ) спостерігається прееклампія, **доречі** її тяжкий перебіг **спостерігається** у 8,8 % проти 1,9 % ( $p < 0,05$ ). Розродження шляхом кесаревого розтину проводиться у 35,3 % проти 15,4% пацієток ( $p < 0,05$ ), передчасні пологи спостерігаються у 17,6 % жінок проти 7,7 % ( $p < 0,05$ ). Дистрес **плоду**, недоношеність (17,6 %) та гіпотрофія (22,1 %) обумовлюють високу частоту асфіксії при народженні (45,6 % проти 19,2 %,  $p < 0,05$ ) та виникнення дизадаптаційних синдромів (51,5 %).

Вже з 11-14 тижнів вагітності після перенесеного грипу у жінок з діагностованою **надалі** плацентарною дисфункцією **спостерігаються** ознаки порушення функції плаценти: зниження гормональних показників в крові (прогестерону та естрадіолу), плацентарного фактора росту ( $87,3 \pm 9,3$  проти  $129,6 \pm 7,8$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) та порушення кровотоку – підвищення ПІ маткових артерій до  $2,54 \pm 0,31$  проти  $1,70 \pm 0,30$  ( $p < 0,05$ ). У 32-34 тижні патологічні зміни плодово-плацентарного кровотоку діагностовано у 20,5 % вагітних з появою у деяких випадках нульового або від'ємного кровотоку в фазу ранньої діастолі в артерії пуповини. Зниження ПІ в середній мозковій артерії плоду ( $1,31 \pm 0,07$  проти  $1,50 \pm 0,06$ ,  $p < 0,05$ ) та, відповідно, ЦПВ ( $1,14 \pm 0,21$  проти  $1,81 \pm 0,19$ ,  $p < 0,05$ ) вказує на централізацію кровотоку плоду у відповідь на гіпоксію. На погіршення стану плода вказує також нижча оцінка БПП ( $6,69 \pm 0,30$  проти  $8,71 \pm 0,28$ ,  $p < 0,05$ ) та показник короткої варіабельності (STV) нижче 4,0 у 47,1 % пацієток проти 23,1 % ( $p < 0,05$ ).

Проведеними комплексними дослідженнями доведено, що вже у I триместрі вагітності після перенесеного грипу **помітні** порушення гомеостазу, які асоціюються з подальшою плацентарною дисфункцією. Характерно як підвищення (у 26,5 % проти 9,6 % жінок,  $p < 0,05$ ), так і зниження (у 16,1 проти 5,7 %,  $p < 0,05$ ) НК-цитотоксичності. **Виявлено** незбалансованість цитокінового профілю: підвищення прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП без відповідного зростання

протизапального цитокіну ІЛ-10, на що вказує також зростання співвідношення ІЛ-1 до ІЛ-10 (1,34 [1,16; 2,2] проти 1,11 [0,86; 1,43],  $p < 0,05$ ). Спостерігається зниження рівня в крові вагітних 25-оксихолекальциферола до 18,4 [12,6; 23,6] проти 28,5 [24,1; 33,2] нг/мл ( $p < 0,05$ ), що вказує на дефіцит вітаміну D. спостерігаються порушення стану системи гемостазу у вигляді відносної тромбоцитопенії та підвищеної АДФ-індукованої агрегації (65,6 [59,8; 72,4] проти 50,2 [44,8; 57,4],  $p < 0,05$ ), підвищення рівня фібриногену та РФМК-тесту при укороченому АЧТЧ та зростанні рівня D-димеру (1,72 [1,48; 1,94] проти 0,76 [0,56; 0,89] нг/мл,  $p < 0,05$ ). Підвищений також маркер порушення ендотелію - фактор Віллебранда (320,5 [294,4; 337,2] проти 262,1 [247,1; 272,2] МО/мл,  $p < 0,05$ ).

Мікробний пейзаж піхви у вагітних з плацентарною недостатністю після грипу за частотою виявлення мікроорганізмів при КОЕ  $10^4$  і вище характеризується підвищеною частотою виявлення патогенної мікрофлори: стафілокок епідермальний (22,1 %), стафілокок гемолітичний (14,7 %), стафілокок епідермальний з гемолітичними властивостями (36,7 %), гарднерела (27,9 %), кишкова паличка (33,8 %), клебсієла (14,7 %), хламідія (32,4 %), уреоплазма (23,5 %) та мікоплазма (26,5 %). Найвища частота виявлення грибів роду Кандида (39,7 %). Виявлені порушення відбуваються на тлі пригнічення нормальної мікрофлори: біфідобактерії спостерігаються лише у 17,6 % жінок, лактобактерії (25,0 %). У більшості обстежених контамінація піхви має асоціативний характер. Лише у 14,7 % жінок стан піхви, згідно класифікації Кира, оцінюється як нормоценоз, у 25,0 % - помірний дисбіоз і у 27,9 % - виражений дисбіоз піхви.

Додатковими факторами ризику плацентарної дисфункції на фоні грипу є зростання або зниження НК-цитотоксичності, що підвищує ризик плацентарної недостатності у кілька разів (від 2,87 до 5,03 за ВІІ для одного показника та їх комбінації). Збільшення показників, яке свідчить про високий прозапальний потенціал та потенційно пошкоджуючий вплив НК-клітин, має дещо вищу прогностичну цінність. Встановлена також розбалансованість

цитокінового профілю, здебільшого в прозапальний бік. Найбільші значення ВШ отримані для зростання рівня ФНП більше 8 пг/мл (ВШ=4,17) та підвищення співвідношення про- та протизапальних цитокінів ІЛ-1/ІЛ-10>1,3. Дефіцит вітаміну D, що виявляється у 94,1 % проти 71,1 % жінок (ВШ = 6,49). Підтверджено значні протромботичні зміни системи гемостазу: індекс АДФ-індукованої агрегації > 60 % (ВШ=8,76), зростання рівня маркеру тромбоутворення D-димеру більше 300 нг/мл (ВШ = 12,58) та маркеру пошкодження ендотелію – фактора Віллебрандта > 1,7 МО/мл (ВШ=14,52).

Суттєва роль виявлених порушень гомеостазу (висока НК-цитотоксичність, цитокіновий дисбаланс, дефіцит вітаміну D та ендотеліальна дисфункція) підтверджена результатами кореляційного аналізу з 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 цитокінів ( $r=-0,68$ ) та сильний прямий зв'язок ( $r=0,65$ ) з рівнем вітаміну D. Обернений зв'язок середньої сили встановлено між рівнем PlGF в крові та ознаками дисбалансу імунітету, сильний прямий зв'язок з рівнем вітаміну D ( $r=0,51$ ). Сильна обернена кореляція виявлена між PlGF 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 – Pl маткових артерій, виявлена пряма сильна кореляція з D-димером ( $r= 0,61$ ) та ФВ ( $r= 0,71$ ).

Дані, які ми отримали, створили підґрунтя для мого дослідження у таких пацієнток шляхом застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів, який охоплює оцінку факторів ризику, додаткові дослідження, схеми лікування для профілактики плацентарної недостатності і зменшення частоти відємного впливу гіперімунної відповіді.

Для перевірки **згаданого** комплексу заходів взято 80 вагітних жінок після грипу, перенесеного у ранніх термінах вагітності, з високим ризиком ФПН. Дані вагітні були **розподілені** на 2 групи: 40 жінок-основна група, які лікувалися **за оптимізованою** тактикою і 40 жінок- група порівняння, які пролікованні за допомогою протоклів МОЗ.

Ефективність даного комплексу показала його позитивний вплив на гормональну функцію плаценти, стан імунітету, усунення дефіциту вітаміну D та зниження прокоагуляційного потенціалу системи гемостазу.

Сприятливі умови для розвитку гестаційного процесу дали можливість знизити частоту виникнення плацентарної недостатності майже у 2 рази до 35,0 % проти 62,5.

**Ключові слова:** вагітність, пологи, грип, плацентарна дисфункція, система імунітету, система гемостазу, вітамін D, дисбіоз піхви, профілактика

## SUMMARY

A. D. Derkach. Optimization of tactics of pregnancy and childbirth in placental dysfunction syndrome on the background of influenza.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (Obstetrics and Gynecology). – Shupyk National Medical Academy Of Postgraduate Education of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, 2020.

The dissertation is devoted to reducing the frequency of placental dysfunction on the background of influenza by improving the tactics of pregnancy and childbirth based on the establishment of new links in the pathogenesis.

120 women who became ill with influenza in the first trimester of pregnancy were comprehensively examined (women who had a miscarriage due to influenza were not included in the study). In 102 the flu was confirmed by rapid tests or in the laboratory, in 18 the diagnosis was made clinically. For confirmation used rapid tests in (63 cases), enzyme-linked immunosorbent assay (15 cases), PCR (24

cases). 50 women whose pregnancies were not complicated by influenza or ARI (control group).

Signs of placental dysfunction were subsequently observed in 56.7% of women who contracted influenza in the first trimester of pregnancy. These women were 3 times more likely (42.6% vs. 15.4%,  $p < 0.05$ ) to have a severe course of influenza with a high frequency of complications. Among them, a significantly higher proportion of women over 30 years: 55.9% vs. 17.3% ( $p < 0.05$ ). Significant factors in the formation of placental dysfunction are the presence of obesity (42.6% vs. 26.9%,  $p < 0.05$ ), pathology of the cardiovascular system (16.2% vs. 5.8%,  $p < 0.05$ ) and vegetative-vascular dystonia (26.5% vs. 9.6%,  $p < 0.05$ ). 61.8% of women indicated a frequent history of ARI (vs. 42.3%,  $p < 0.05$ ) and inflammatory gynecological diseases (23.5% vs. 11.5%,  $p < 0.05$ ). One in five (22.1% vs. 7.7%,  $p < 0.05$ ) pregnant women had an obstetric history complicated by placental dysfunction. In this pregnancy, the threat of abortion is observed in 57.4% of patients, the threat of premature birth - in 39.7% of women, fetal distress in 76.5% vs. 13.5% ( $p < 0.05$ ), fetal growth retardation in 54, 4% vs. 3.8%,  $p < 0.05$ ). In a third (32.4% vs. 13.5%,  $p < 0.05$ ) preeclampsia is observed, and its severe course is observed in 8.8% vs. 1.9% ( $p < 0.05$ ). Cesarean delivery is performed in 35.3% against 15.4% of patients ( $p < 0.05$ ), premature birth is observed in 17.6% of women against 7.7% ( $p < 0.05$ ). Fetal distress, prematurity (17.6%) and malnutrition (22.1%) cause a high frequency of asphyxia at birth (45.6% vs. 19.2%,  $p < 0.05$ ) and the emergence of maladaptation syndromes (51.5%).

From 11-14 weeks of pregnancy after the flu in women with subsequently diagnosed placental dysfunction there are signs of placental dysfunction: decreased hormonal parameters in the blood (progesterone and estradiol), placental growth factor ( $87.3 \pm 9.3$  vs.  $129.6 \pm 7.8$  pg/ml,  $p < 0.05$ ) and impaired blood flow - increase in PI of the uterine arteries to  $2.54 \pm 0.31$  against  $1.70 \pm 0.30$  ( $p < 0.05$ ). At 32-34 weeks, pathological changes in fetal-placental blood flow are diagnosed in 20.5% of pregnant women with the appearance in some cases of zero or negative blood flow in the phase of early diastole in the umbilical artery. Decrease in PI in

the middle cerebral artery of the fetus ( $1.31 \pm 0.07$  vs.  $1.50 \pm 0.06$ ,  $p < 0.05$ ) and, accordingly, CPV ( $1.14 \pm 0.21$  vs.  $1.81 \pm 0.19$ ,  $p < 0.05$ ) indicates the centralization of fetal blood flow in response to hypoxia. Deterioration of the fetus is also indicated by a lower score of BPP ( $6.69 \pm 0.30$  vs.  $8.71 \pm 0.28$ ,  $p < 0.05$ ) and a rate of short variability (STV) below 4.0 in 47.1% of patients against 23.1% ( $p < 0.05$ ).

Comprehensive studies have shown that in the first trimester of pregnancy after the flu there are violations of homeostasis, which are associated with subsequent placental dysfunction. Both increase (in 26.5% against 9.6% of women,  $p < 0.05$ ) and decrease (in 16.1 against 5.7%,  $p < 0.05$ ) NK-cytotoxicity are characteristic. There is an imbalance in the cytokine profile: an increase in the pro-inflammatory cytokines IL-1, IL-6, IL-8 and TNF without a corresponding increase in the anti-inflammatory cytokine IL-10, also indicates an increase in the ratio of IL-1 to IL-10 ( $1.34 [1.16 ; 2.2]$  vs.  $1.11 [0.86; 1.43]$ ,  $p < 0.05$ ). There is a decrease in the level of 25-oxycholecalciferol in the blood of pregnant women to  $18.4 [12.6; 23.6]$  vs.  $28.5 [24.1; 33.2]$  ng / ml ( $p < 0.05$ ), indicating a deficiency of vitamin D, there are violations of the hemostasis system in the form of relative thrombocytopenia and increased ADP-induced aggregation ( $65.6 [59.8; 72.4]$  vs.  $50.2 [44.8; 57.4]$ ,  $p < 0.05$ ), increased the level of fibrinogen and SFMC test with shortened APTT and an increase in the level of D-dimer ( $1.72 [1.48; 1.94]$  vs.  $0.76 [0.56; 0.89]$  ng / ml,  $p < 0.05$ ). The marker of endothelial disorders is also increased - Willebrand factor [ $320.5 [294.4; 337.2]$  against  $262.1 [247.1; 272.2]$  IU / ml,  $p < 0.05$ ).

The microbial landscape of the vagina in pregnant women of the main group in terms of the frequency of detection of microorganisms with CFU  $10^4$  and above is characterized by an increased frequency of detection of pathogenic microflora. The highest detection rate of fungi of the genus Candida (39.7%). The revealed violations occur against the background of suppression of normal microflora. In most of the examined, vaginal contamination is associative in nature. In 64.7% of pregnant women, an inflammatory type of smear was detected, due to a variety of



pathogenic microflora with a large number of leukocytes (41.2%) against the background of the absence of Dederlein sticks (*Lactobacterium*). 32.4% of patients report complaints of varying intensity, which may be caused by vaginal dysbiosis, the pH of the vaginal contents is more than 4.5 - in 35.3% of patients, a positive amino test - in 23.1%.

Additional risk factors for placental dysfunction with influenza are an increase or decrease in NK cytotoxicity, which increases the risk of placental insufficiency several times (from 2.87 to 5.03 per HS for one indicator and their combination). The increase, which indicates a high pro-inflammatory potential and potentially damaging effects of NK cells, has a slightly higher prognostic value. An imbalance of the cytokine profile, mostly in the pro-inflammatory direction, has also been established. The highest values of HS were obtained to increase the level of TNF more than 8 pg / ml (HS = 4.17) and increase the ratio of pro- and anti-inflammatory cytokines IL-1 / IL-10 > 1.3. Vitamin D deficiency, which is found in 94.1% against 71.1% of women (HS = 6.49). Significance of prothrombotic changes of the hemostasis system was confirmed: ADP-induced aggregation index > 60% (HS = 8.76), increase in the level of marker of D-dimer thrombosis more than 300 ng / ml (HS = 12.58) and marker of endothelial damage - Willebrand factor > 1.7 IU / ml (HS = 14.52).

The significant role of detected disorders of homeostasis (high NK-cytotoxicity, cytokine imbalance, vitamin D deficiency and endothelial dysfunction) is confirmed by the results of correlation analysis with early signs of placental dysfunction (hormonal function, angiogenesis, uterine blood flow). An inverse relationship of medium strength between the level of progesterone in the blood and NK-cytotoxicity, a strong inverse relationship with the ratio of pro-inflammatory / anti-inflammatory cytokines ( $r = -0.68$ ) and a strong direct relationship ( $r = 0.65$ ) with the level of vitamin D. The inverse relationship of medium strength was found between the level of PlGF in the blood and signs of immune imbalance, a strong direct relationship with the level of vitamin D ( $r = 0.51$ ). A strong inverse correlation was found between PlGF and markers of

vascular disorders: D-dimer ( $r = -0.65$ ) and PV ( $r = -0.68$ ). For the screening marker, which indicates impaired blood flow due to insufficient invasion of the spiral arteries - RI of the uterine arteries, a direct strong correlation with D-dimer ( $r = 0.61$ ) and PV ( $r = 0.71$ ).

This results created a theoretical basis for 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 for women and fetus.

When we testing effectiveness of the proposed set of treatment and prevention measures, 80 pregnant women were selected after influenza, transmitted in early pregnancy. Patients were randomly divided into 2 groups. The groups were compared by age, parity of pregnancies, obstetric-gynecological and somatic anamnesis, severity of the disease.

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%, as evidenced by Doppler maternal-placental-fetal blood flow, improved fetal condition by cardiotocography, BPP and STV. Against the background of the recommended tactics of pregnancy after influenza, the frequency of complications of pregnancy and childbirth, disorders of the fetus and newborn has decreased significantly.

**Key words:** pregnancy, childbirth, influenza, placental dysfunction, immune system, hemostasis system, vitamin D, vaginal dysbiosis, prevention

## **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. 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). С.14-18 *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку)*.

2. 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). С.14-21 (Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнено результати дослідження, оформлено і підготовлено статті до друку).

3. Камінський В.В., Суменко В.В., Жданович О.І., Коломійченко Т.В., Деркач А.Д. Стан мікробіоценозу піхви після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2020. № 2(46). С.51-65 (Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнено результати дослідження, оформлено і підготовлено статті до друку).

4. Камінський В.В., Коломійченко Т.В., Жданович О.І., Деркач А.Д., Сербенюк А.В. Оптимізація тактики ведення вагітності після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності. *RS Global WORLD SCIENCE*. 2020. № 9(61). Vol. . P. - .

## ЗМІСТ

Перелік скорочень, умовних позначень, символів, одиниць та термінів	
Вступ.....	
Розділ 1 Сучасні погляди на проблему «Вагітність і грип» (огляд літератури)	
1.1. Сучасні уявлення на етіологію, епідеміологію та патогенез грипу, особливості патогенезу у вагітних	
1.2. Особливості грипу при вагітності: ускладнення грипу, акушерські та перинатальні ускладнення	
1.3. Фетоплацентарна дисфункція на тлі грипу	
1.4. Діагностика грипу	
1.5. Профілактика та лікування грипу у вагітних, ведення вагітності	
Розділ 2 Матеріали і методи дослідження .....	
Розділ 3 Перебіг вагітності, пологів та перинатальні наслідки після грипу, перенесеного у I триместрі .....	
Розділ 4 Гомеостаз жінки після грипу на ранніх термінах вагітності .....	
Розділ 5 Стан мікробіоцинозу піхви після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності	
Розділ 6 Комплекс заходів профілактики плацентарної недостатності після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності .....	
Розділ 7 Аналіз і узагальнення результатів дослідження .....	
Висновки .....	
Практичні рекомендації .....	
Список використаних джерел .....	
Додатки	

**ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ,  
ОДИНИЦЬ ТА ТЕРМІНІВ**

БПП – біофізичний профіль плоду

ВУІ – внутрішньоутробне інфікування -

ГРВІ – горстра респіраторно-вірусна інфекція

ЕКГ – електрокардіографія

ПЕ – прееклампсія

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ФПН – фето-плацентарна недостатність

MDA – малондіальдегід

## ВСТУП

### Актуальність теми.

Науково відомо, що грип у вагітної може перебігати з підвищеною ймовірністю викидня, передчасних пологів, мертвонароджень, ранньою і пізньою неонатальною смертністю та низькою вагою при народженні [1, 2]. Набір даних, що були отримані корелюють із п'ятикратним збільшенням перинатальної захворюваності та смертності [3, 4], що означає, що дана ситуація потребує корекції. В таких умовах зрозумілими є наслідки, спричинені тяжкими респіраторними порушеннями у матері при грипі у III триместрі вагітності і розвитком фето-плацентарної недостатності (ФПН) через гормональну регуляцію та імунітет при захворюванні у I-II триместрі. Розуміння механізмів розвитку даного патогенного стану є актуальною науковою проблемою [5].

Ключовою і кінцевою точкою впливу на материнський організм факторів, які є несприятливими в формуванні фетоплацентарної недостатності, основою якої є порушення матково-плацентарного кровотоку [6]. Недостатність інвазії цитотрофобласта в спіральні артерії вважають основною об'єднуючою патогенетичною ланкою для синдромів, які обумовлюють високі показники материнської і перинатальної смертності.

Ускладнення для плода під час вагітності, найбільш вірогідно, пов'язані з непрямим впливом дисрегуляції гормонів та експресії запалення цитокінів у матері, що забезпечують нормальний процес гестації, і, як наслідок, розвиваються дисциркуляторні розлади, різного ступеню важкості гіпоксичні стани плоду і новонародженого [7].

Кожен дослідник, який займався проблемою, доводив, що цитокіновий шторм має ключову роль у тяжких та особливо тяжких наслідках грипу, проте конкретні механізми, які спричиняють такий вплив, залишаються не до кінця з'ясованими [8]. Це має значення при вагітності, під час якої імунна система зазнає перебудови, щоб створити оптимальні умови розвитку

плоду. Такі зміни є наслідком гормональної регуляції, тому втручання у ці процеси грипозної інфекції може порушити нормальний розвиток та перебіг гестації.

Для високопатогенних штамів пандемічних вірусів грипу та грипу загалом, характерна певна властивість, яка має схильність до парадоксальності, з одного боку, прогресуючої імуносупресії на фоні динамічного розвитку, а, з іншого, «цитокіновий шторм» – обвальне підвищення прозапальних цитокінів в периферичній крові та уражених тканинах [9].

Більшість дослідників, які займались проблемою «грип і вагітність», зосереджуються саме на веденні вагітності на тлі тяжкого перебігу грипу або/і грипозних пневмоній, які загрожують материнською смертністю у жінок, що перенесли грип у III триместрі вагітності. Особливості ж перебігу вагітності та стану ембріона/плода після грипу, яким перохворіли вагітні на ранніх термінах вагітності лишаються недослідженими, також не розроблено конкретних рекомендацій з ведення цієї категорії вагітних.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**

Дисертаційна робота виконана на кафедрі акушерства, гінекології і репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика та є фрагментом комплексної НДР «Зниження частоти великих акушерських синдромів при вагітності високого ризику з позицій єдиного генезу шляхом впровадження патогенетично спрямованого комплексу профілактики та лікування» (№ державної реєстрації 0118U001138), що виконується відповідно до плану науково-дослідних робіт.

**Мета дослідження** – підвищити ефективність тактики ведення вагітності та пологів при синдромі плацентарної дисфункції на фоні грипу шляхом визначення додаткових факторів ризику акушерських та перинатальних ускладнень та впровадження патогенетично обґрунтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів.

### **Завдання:**

1. Встановити частоту виникнення плацентарної дисфункції та зумовлених нею акушерських та перинатальних ускладнень, особливості перебігу вагітності, пологів, стану плоду і новонародженого на фоні грипу.
2. Оцінити стан материнсько-плацентарно-плодового комплексу (гормональна функція плаценти, материнсько-плацентарно-плодова гемодинаміка, кардіотокографія плода) плаценти на фоні грипу.
3. Визначити роль імунних порушень (NK-цитотоксичність, цитокіновий профіль), недостатності вітаміну Д та змін системи гемостазу у виникненні плацентарної дисфункції на фоні грипу.
4. Оцінити стан мікробіоти піхви у вагітних після перенесеного грипу.
5. Визначити фактори ризику плацентарної дисфункції на фоні грипу.
6. Розробити та оцінити ефективність застосування патогенетично обґрунтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів при вагітності після перенесеного грипу для зниження частоти плацентарної дисфункції та зумовлених нею акушерських і перинатальних ускладнень.

*Об'єкт дослідження* – плацентарна дисфункція на фоні грипу.

*Предмет дослідження* – акушерський та соматичний анамнез, перебіг вагітності та стан плоду, гормональна функція плаценти, стан материнсько-плацентарно-плодової гемодинаміки, морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти, система імунітету, система гемостазу, рівень вітаміну Д при вагітності на фоні грипу.

*Методи дослідження:* анамнестичні, загально-клінічні, ультразвукові дослідження з доплерометрією, кардіотокографія, біохімічні, імунологічні, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні.

**Наукова новизна одержаних результатів.**



Вперше в Україні встановлена частота плацентарної дисфункції після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності.

На основі анамнестичних та комплексних досліджень виявлено нові ланки патогенезу та визначено додаткові ранні фактори ризику плацентарної дисфункції на фоні грипу (старший вік, ожиріння, серцево-судинна патологія, ускладнений інфекційний та акушерсько-гінекологічний анамнез, надмірна НК-цитотоксичність, прозапальні зміни цитокинового профілю, прокоагулянтний стан системи гемостазу, дефіцит вітаміну Д, наявність дисбіозу піхви).

Отримані результати створили теоретичну базу для оптимізації тактики ведення вагітності на фоні грипу шляхом застосування удосконаленого патогенетично обґрунтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів, що включає 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.

### **Практичне значення одержаних результатів.**

Для впровадження в роботу жіночих консультацій та родопомічних закладів всіх рівнів, перинатальних центрів запропоновано додаткові ранні фактори ризику плацентарної дисфункції на фоні грипу та удосконалений патогенетично обґрунтований комплекс лікувально-профілактичних заходів, що включає оцінку факторів ризику (медико-соціальні та анамнестичні дані, оцінка НК-цитотоксичності та цитокинового профілю, стану системи гемостазу, рівня вітаміну Д), проведення додаткових обстежень, схему спостереження за станом вагітної та плоду, заходи терапії для профілактики плацентарної недостатності (аспірин, дипіридамол, прогестагени, внутрішньовенний імуноглобулін, вітамін D).

### **Впровадження результатів дослідження в практику.**

Запропонований комплекс ведення вагітних впроваджено в практику роботи жіночих консультацій та родопомічних закладів Вінницької,

Запорізької, Кіровоградської, Тернопільської, Івано-Франківської, Київської областей та м. Києва.

Наукові розробки та матеріали дисертації використовуються в **навчальному** процесі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика.

### **Особистий внесок здобувача.**

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Внесок автора в отримання наукових даних є основним. Автором особисто обрано і обґрунтовано тему, визначено мету і завдання дослідження, розроблено програму роботи, проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз літературних джерел. Особисто здійснено відбір тематичних пацієнток, сформовано дослідні групи, проведено клініко-параклінічне обстеження, накопичення та вкопіювання первинної документації. Всі лабораторні та інструментальні дослідження виконані автором або за його участю. Запропоновані та впроваджені рекомендації по веденню вагітності на фоні грипу, проведена оцінка їх ефективності щодо профілактики плацентарної дисфункції. Особисто проведено аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовані висновки, обґрунтовані практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці.

### **Апробація результатів дисертації.**

Основні положення дисертації повідомлені й обговорені на науково-практичних конференціях з міжнародною участю: «Акушерство, гінекологія та репродуктологія: освіта, клініка, наука» (м.Одеса, 21-22 вересня 2017 р.), «Актуальні питання інтенсивної терапії та анестезіологічного забезпечення в акушерстві, гінекології та неонатології» (м.Київ, 2-3 листопада 2017 р.), «Інноваційні технології в акушерстві та гінекології: від науки до практики» (м.Івано-Франківськ – Яремче, 16-17 листопада 2017 р.), «Репродуктивне здоров'я в Україні: тенденції, досягнення, виклики та пріоритети» (м.Київ, 20-21 вересня 2018 р.), «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (м.Київ, 3-4 жовтня 2019 р.), «Перинатальна медицина в Україні:

проблеми, досягнення, пріоритети» (м.Чернівці, 21-22 лютого 2019 р.), Жіноче здоров'я: імплементація сучасних протоколів в клінічну практику (м.Тернопіль, 27-28 лютого 2020 р.), міжкафедральному семінарі профільних кафедр акушерства і гінекології № 1, акушерства, гінекології і репродуктології, акушерства, гінекології та перинатології, акушерства, гінекології та медицини плода і медичної генетики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (Київ, 2020).

### **Публікації.**

Матеріали дисертаційної роботи цілком відображені у 9 роботах, з них 5 статей у рекомендованих наукових фахових виданнях України, 1 – у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз, 2 - в тезах наукової конференції.

### **Обсяг і структура дисертації.**

Дисертація викладена на 145 сторінках тексту і складається зі вступу, огляду літератури, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який включає 158 посилань і займає 19 сторінок. Робота ілюстрована 32 таблицями, 22 рисунками, які займають 16 сторінок.

## Розділ 1

# СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ «ВАГІТНІСТЬ І ГРИП» (огляд літератури)

### 1. Сучасні уявлення на етіологію, епідеміологію та патогенез грипу, особливості патогенезу у вагітних

Грип відносять найбільш поширених інфекційних хвороб, які щорічно вражають всі групи населення по всьому світу. При цьому є такі контингенти осіб, що, по перше, особливо сприйнятливі до вірусу грипу, а, по друге, його наслідки мають більш суттєвий характер, зокрема, це стосується вагітних жінок [ кл.настанова грип].

Грип у вагітних окрім медичної, має суттєву соціальну і демографічну значимість, оскільки негативно впливає як на дану вагітність, так і подальшу репродуктивну функцію жінки, зумовлює порушення розвитку плоду і стану новонароджених. За даними літератури, у першому триместрі вірус грипу згубно **впливає** на плід, викликаючи переривання вагітності або вади розвитку плоду. У пізніших термінах гестаційного періоду може розвивається фето-плацентарна недостатність, і як наслідок – затримка росту плоду, його дистрес, прееклампсія, маловоддя, високий ризик невиношування вагітності.

Серед причин тимчасової втрати працездатності грип посідає значне місце навіть у міжепідемічний період. В Україні щорічно на гострі респіраторні вірусні захворювання хворіють 6–8 мільйонів осіб, зокрема на грип 60 – 80 тисяч, що становить більше 90 % інфекційної захворюваності. За даними Центру громадського здоров'я МОЗ України кількість випадків захворювань на грип та гострі респіраторні інфекції в Україні за сезон 2018-2019 рр. переохворіло 5,4 млн людей (13,8 % населення), **також** суттєва частина випадків не враховується, тому що населення не звертається за медичною допомогою Зареєстровано 64 летальні випадки від грипу та ГРВІ [ ].

Експерти ВООЗ відзначають, що частота цієї найпоширенішої групи захворювань постійно зростає. Ця тенденція певною мірою **зумовлена** соціальними причинами, такими як глобалізація та урбанізація, що сприяє **більш** тісним контактам **людей майже** по всій земній кулі, посилення міграційних процесів між країнами та всередині них, що **особливо актуально сьогодні й** для України [ ]. [www.phc.org.ua](http://www.phc.org.ua)

Особливе занепокоєння світового суспільства викликають глобальні пандемії, **які** є результатами нових варіантів вірусу грипу зі зміненими характеристиками внаслідок реасортації (пересортування) генів вірусу грипу, що циркулюють у людей і тварин. Такі нові збудники вірусних інфекцій є

емерджентними (непередбачуваними), які крім змін властивостей відомих вірусів набувають незвичного епідемічного і патогенного потенціалу.

Швидка еволюція вірусів грипу зумовлена будовою їх геному, що складається з 8 сегментів, зночною кількістю генотипів вірусів, високою здатністю до реасортації генів, видовою різноманітністю хазяїв збудника.

Етіологічним чинником першої пандемії грипу теперішнього сторіччя у 2009-2010 рр. став вірус грипу А (H1N1) pdm 09 (з 14 за всю історію людства), відомий як «свинячий» грип: 5 сегментів його геному запозичені у свинячого вірусу, 2 – у пташиного, 1 - у людського. Вірус поширився за період пандемії більш ніж у 210 країнах світу. Найвищий ризик тяжкого перебігу хвороби **спостерігається** у вагітних, особливо у III триместрі гестації, дітей молодших двох років, осіб з хронічними дихальними захворюваннями. Вагітність також відносилась до факторів летальності.

Виникнення пандемії зазвичай супроводжує появу вірусу з новими антигенними властивостями, який здатен циркулювати в популяції людей. Відомо більше 10 глобальних пандемій за 3 останніх сторіччя, зокрема так звана «іспанка» у 1918-20 рр., які призвели до найвищої смертності від спалаху одного захворювання за всю історію (за різними оцінками, від 20 до 50 мільйонів летальних наслідків по всій земній кулі).

Інші пандемії XX століття: Азіатський грип 1957 р. був викликана вірусом штаму H2N2, а Гонконгський грип 1967 р. – H3N2. [Khiabaniyan H, 2009] За останнє десятиліття спостерігались локалізовані спалахи грипу, переважно в Південно-Східній Азії, що включали нові штами вірусу. Високопатогенний вірус грипу H5N1 (пташиний), вперше ідентифікований у 1997 р., зазвичай передається людям безпосередньо від птахів (особливо курей); проте існує побоювання, що в **майбутньому** цей вірус може спричинити пандемію. [Abdel-Ghafar AN 2008,] Поява вірусу H7N9 в 2013 р. викликала занепокоєння його високим пандемічним потенціалом [Gao R, 2013].

У зв'язку з постійною загрозою формування нових вірусів грипу функціонує світова лабораторна мережа, діяльність якої спрямована на вірусологічний моніторинг з метою швидкого їх виявлення або ідентифікації суттєвих генетичних змін у сезонних вірусів. Постійно проводяться роботи з визначення штамів-кандидатів для вакцин проти грипу.

Щорічно все більше країн вводить до національних календарів щеплень вакцинопрофілактику грипу. Так, у США вакцинації щорічно піддається все населення з 6-місяців життя, зокрема вагітні жінки [Recommended 2014].

Зважаючи на оцінку сезонної захворюваності на грип, пов'язаного з цим тягаря важких захворювань та оцінку ефективності покриття вакцини проти грипу в США, автори вважають, що вакцинація проти грипу запобігає 1,6 - 6,7 мільйонам захворювань, 790 000–3,1 мільйонам амбулаторних візитів, 39 000–87 000 госпіталізацій та 3000–10 000 смертей, пов'язаних із грипом щорічно [Rolfes MA 2018 ].

Грип - це гостре респіраторне захворювання вірусної етіології, клінічна картина якого зазвичай характеризується ознаками загальної інтоксикації та

респіраторними порушення. Підвищення захворюваності грипу спостерігається переважно в зимову пору року. Передача вірусу відбувається повітряно-крапельним шляхом від хворої людини. Генетична різноманітність вірусу грипу зумовлює широкий діапазон патологічних проявів: від гострого респіраторного захворювання до смертельно небезпечної дихальної недостатності і респіраторного дистрес-синдрому. Серед різноманітних ускладнень грипу провідне місце належить пневмонії (до 90 % ускладнень), яка вражає до 10 % всіх хворих і до 50 % госпіталізованих, на другому місці інші захворювання респіраторного тракту (гайморити, отіти, синусити та ін.), не так часто відмічають пієлонефрити, цистити, міокардити і інші ускладнення [Киселев, О.И. 2012, Дуда А.К., Дубровский Е.И. 2014].

Вірус грипу, як відомо, посилює сприйнятливість господаря до вторинних бактеріальних інфекцій. Вірусне пошкодження дихальних шляхів знижує стійкість епітелію до вторинних бактеріальних збудників, особливо до стафілококів та стрептококів. Було показано, що грип посилює синтез протизапального цитокіну інтерлейкіну 10 (ІЛ-10), що пригнічує загальну імунну відповідь та посилює сприйнятливість до вторинних інфекцій.<sup>26</sup> Пневмонія, що ускладнює захворювання на грип, може бути вірусною, вторинною бактеріальною або вірусно-бактеріальною<sup>12</sup> і пояснюється втратою циліарного кліренсу, дисфункцією фагоцитарних клітин та забезпеченням багатого середовища росту бактерій альвеолярним ексудатом [Wright PF NG 2007, van der Sluijs KF, 2004].

За захворювання на грип у людей викликають три типи циркулюючих РНК-вірусів: А, В та С [10]. ВООЗ наразі виділяє також тип D, відносно якого не має даних про інфікування людей, інфікується лише велика рогата худоба. Віруси грипу типу А і В спричинюють сезонні епідемії грипу. Перебіг респіраторного захворювання при вірусі грипу С суттєво легший, ніж при вірусах типу А і В [11], і тому, зазвичай, не потребує специфічної профілактики, діагностики та лікування, не становить проблем для суспільної охорони здоров'я. Тому, ми розглядатимемо питання, пов'язані з вірусною інфекцією сезонного грипу А і В.

Віруси типу А поділяються на підтипи відповідно до комбінацій основних антигенних детермінант, білків на поверхні вірусу гемаглютиніну (НА) і нейрамінідази (НА). Існує 18 підтипів Н і 11 - N . У теперішній час у людській популяції циркулюють переважно віруси підтипів А (H1N1) і А (H3N2). Вірус А (H1N1) позначають також як А (H1N1) pdm09, підкреслюючи, що він спричинив пандемію 2009 р., та пізніше замінив циркулюючий раніше вірус сезонного грипу А (H1N1). Як відомо, пандемії грипу здатні викликати лише віруси типу А. Віруси типу В на підтипи не поділяють, але можуть розділяти на лінії: сьогодні циркулюють віруси типу В ліній В/Ямагата і В/Вікторія. Номенклатура ізолятів вірусу грипу така: тип вірусу, вид тварини-господаря (не вказується при людському походженні), географічну локалізацію, серійний номер, рік ізоляції, комбінація Н і N в дужках. Вірус типу А зустрічається і у людей, і у тварин, тип В і С вражає переважно людей.

Гіпотеза про вірусну природу грипу висунута американцем Річардом Шоупом в 1930 р (вірус типу А виділений у свиней), людський вірус грипу виявлений групою дослідників США в 1933 р., його назвали «вірус грипу типу А», вірус типу В відкритий Томасом Френсісом в 1940 р, типу С - Річардом Тейлором в 1947 р. [3, 13].

Віруси грипу відносять до сімейства *Orthomyxoviridae*, віруси типу А і В - оболонкові віруси з сегментованим геномом, що складається з 7-8 одноланцюгових негативних сегментів РНК, довжиною від 890 до 2341 нуклеотидів. Вони мають сферичну або ниткоподібну структуру від 80 до 120 нм в діаметрі, в центрі знаходиться генетичний матеріал, укладений в ліпопротеїдну оболонку, на поверхні якої є «шипи», представлені гемаглютиніном (H) та нейрамінідазою (N). На основі антигенних поверхневих глікопротеїнів (H і N) віруси грипу А поділяються на 16 H (H1N ... H16) і 9 N (N1 ... N9) підтипів. Віріонна (-) РНК фрагментована і складається з 7-8 фрагментів з сумарною молекулярною масою  $6 \times 10^6$  Да, що кодують як структурні, так і неструктурні білки. Наприклад, геном вірусу грипу А складається як правило з 8 фрагментів, 10-11 генів, що кодують 10-11 білків: гемаглютинін (HA), нейрамінідаза (NA), Nucleoprotein (NP), M1, M2, NS1, NS2 (NEP: nuclear export protein), PA, PB1 (polymerase basic 1), PB1-F2 і PB2. Антигенні властивості внутрішніх білків віріона (M1 і NP) визначають належність вірусу грипу до типу А, В або С. NA є основним антигеном, що нейтралізує антитіла і бере участь в зв'язуванні вірусу з рецепторами клітини-господаря. NA обумовлює випуск потомства віріонів з клітини. Епідемічне значення для людей мають віруси, що містять три підтипи HA (H1, H2, H3) та два підтипу NA (N1, N2) [2, 5, 14].

Така будова вірусу грипу визначає його генетичні особливості та приводить до їх рекомбінації, завдяки двом механізмам: антигенний шифт вірусу грипу, коли відбувається повна заміна одного підтипу гемаглютиніну, рідше - нейрамінідази на інший, викликаючи пандемії грипу. Антигенний дрейф - менш значні зміни антигенної структури поверхневих глікопротеїнів. Обидва ці механізми можуть зачіпати лише гемаглютинін або і одночасно гемаглютинін, і нейрамінідазу [David Grove. 2014].

Вірус типу С характеризується суттєво більшою стабільністю антигенних і біологічних властивостей, його геном представлений 7 фрагментами, що кодують 9 білків, при цьому функції гемаглютиніну і нейрамінідази виконує один універсальний поверхневий глікопротеїд HEF (haemagglutinin-esterase fusion) [David Grove. 2014].

За оновленими оцінками ВОЗ щороку під час сезону грипу його віруси вражають значну частину населення (до 1 мільярда людей, з них у 3-5 мільйонів спостерігається тяжка ускладнена форма, в результаті чого від респіраторних ускладнень помирає 290 -500 тисяч осіб) [ВОЗ представляє].

Так, в США вірусами грипу інфікується 5–20% населення, при цьому смертність складає більше 36 000 випадків і **констатують** більше 200 000 випадків госпіталізацій [1, 2]. Також грип **зумовлює** значне навантаження на первинну ланку та амбулаторні послуги [12, 13]. За наслідками для

популяційного здоров'я та економіки грип порівнюваний лише з травматизмом, серцево-судинною та онкологічною патологією. У більшості пацієнтів грип протікає як гострий респіраторний синдром, що має самообмежувальний характер. Проте певні категорії групи населення відносять до груп підвищеного ризику тяжких ускладнень аж до летальних випадків. Ці групи включають дітей молодшого віку (до 2 років), літніх людей, соціально неадаптованих, осіб з супутньою патологією, зокрема серцево-легеневою та метаболічною (ожиріння, цукровий діабет), з послабленим імунітетом і вагітних [5].

Грип класифікують в 10 класі МКБ-10 за 3-ма рубриками:

1. J09 «Грип, викликаний ідентифікованим зоонозним або пандемічним вірусом грипу». До цієї рубрики відносяться грип, викликаний підтипами вірусу типу А: А/Н1N1 - сезонний і пандемічний (свинячий); А/Н3N2; А/Н5N1 - епідемічний (пташиний); А/Н7N9. Грип, викликаний вірусом типу А кодується рубрикою J09 незалежно від того, які ускладнення грипу є у пацієнта.

2. Рубрика J10 «Грип, викликаний ідентифікованим сезонним вірусом грипу», відносять грип, викликаний сезонними вірусами типів В і С.

Підрубрики:

J10.0 Грип з пневмонією, викликаний сезонним вірусом грипу.

J10.1 Грип з іншими респіраторними проявами, викликаний сезонним вірусом грипу.

Включені грипозні: гостра інфекція верхніх дихальних шляхів, ларингіт, фарингіт, плевральний випіт.

J10.8 Грип з іншими проявами, викликаний сезонним вірусом грипу. Включені: енцефалопатія, спричинена грипом, грипозний гастроентерит і міокардит (гострий).

Всі випадки грипу, включені в рубрики J09 і J10, повинні бути підтверджені лабораторним методом.

3. Рубрика J11 «Грип, вірус неідентифікований».

Підрубрики:

J11.0 Грип з пневмонією, вірус не ідентифікований.

J11.1 Грип з іншими респіраторними проявами, вірус не ідентифікований.

Включені: грип без додаткових уточнень; грипозні: гостра інфекція верхніх дихальних шляхів, ларингіт, фарингіт, плевральний випіт, неуточнені або без вказівки про ідентифікацію вірусу.

J11.8 Грип з іншими проявами, вірус не ідентифікований. Включені: енцефалопатія, спричинена грипом, грипозний гастроентерит і міокардит (гострий), неуточнені або без вказівки про ідентифікацію вірусу.

Грипозна пневмонія є ускладненням грипу і в якості основного стану не обирається.

Для кодування випадків грипу з ідентифікацією вірусу використовуються рубрики J09 і J10 залежності від типу вірусу. Для випадків грипу з неідентифікованим вірусом використовують рубрику J11.



**Впродовж** епідемії грипу А Н1N1 в Україні в період з жовтня 2009 року по березень 2010 р. близько 10 000 жінок були госпіталізовані до стаціонару, 2% з них потребували госпіталізації до відділень інтенсивної терапії та проведення специфічної медикаментозної та респіраторної терапії, загалом по Україні за період епідемії померло 83 вагітні, що **зумовило** зростання показника материнської смертності з 15,2 у 2009 р. до 25,2 - 23,5 у 2009 - 2010 рр. відповідно (на 100 000 живонароджених), у 2011 р. показник знову опустився до рівня 16,9, і в подальшому складав 12,5 – 15,2 з найнижчим рівнем у 2017 р. – 9,1 (метод наша, Гінзбург, щорічник *Населення України*, 2018, Жилка 2018 ).

Дослідження щодо гендерної різниці у захворюваності та перебігу грипу, за доступними даними літератури. не проводились. Проте спостереження за вагітними жінками під час пандемій та сезонного грипу показали, що вони більш схильні до розвитку захворювання, ніж інші групи населення, **що й спричинило тяжкі** ускладнення аж до летального результату. При пандемії грипу 1918 р. за даними одного з госпіталів США серед 1350 вагітних, які захворіли на грип, смертність склала 27 % (365 випадків) [Harris J.W.]. За деякими дослідженнями при пандемії грипу 1957 р. 50 % випадків смертності від грипу серед жінок репродуктивного віку стались у вагітних на різних термінах гестації [Freeman D.W., Varno A., 1959]. Летальність вагітних серед збитків від пандемії 2009-2011 рр. стала найбільш драматичним і соціально значимим аспектом, що був порівнюваним з аналогічними особливостями «іспанки» у 2018 р. [іноз ]

Аналіз пандемії 2009 р. у США показав непропорційно високий ризик смертності серед вагітних жінок. Загалом було зареєстровано 56 випадків смерті серед 788 випадків грипу у вагітних у перші 8 місяців пандемії. Вагітні жінки становили 5% смертей у США, хоча вони становили лише 1% населення. Вагітні жінки мали підвищений ризик ускладнень, пов'язаних з грипом. Структура смертельних випадків по триместрах: у I триместрі сталося 7,1%, у II - 26,8%, у III - 64,3%. [Siston AM, 2010]

Вагітність, як відомо – 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, захищає імунну толерантність, необхідну для виношування алогенного плоду , з іншого, порушує імунну реакцію, робить організм матері більш вразливим до інфекції [ Raj RS, Bonney EA.,2014]

Важливими чинниками ризику тяжкого перебігу грипу, зокрема і серед вагітних, є: хронічні захворювання респіраторного тракту і серцево-судинної системи, наявність ендокринних (цукровий діабет) і метаболічних (в першу чергу ожиріння) порушень. При цьому безпосередні механізми, які **зумовлюють** особливо тяжкий і ускладнений перебіг грипу у вагітних, залишаються не до кінця виясненими.

Певну роль при цьому відіграють фізіологічні зміни органів дихання при вагітності: набряк слизової оболонки дихальних шляхів, посилена васкуляризація, знижений тонус м'язової оболонки бронхів [10, 326].

Легеневий резерв у вагітних зменшений майже на чверть, зростає потреба в кисні при зниженому функціональному залишковому резерві **легенів**, все це і зумовлює підвищену сприйнятливість вагітних до респіраторних захворювань і ускладнень. Поглинання кисню прогресивно посилюється в II і III триместрах вагітності за рахунок тиску на діафрагму жінки підростаючого плоду, що затруднює дихання особливо при фізичному навантаженні. Тому навіть незначне зниження функції легенів сильно погіршує загальний стан вагітних.

Внаслідок високого стояння діафрагми при прогресуванні вагітності поглиблюється реберно-діафрагмальний синус, що **стає причиною** розвитку задишки у 50% вагітних, і при пневмонії таким жінкам значно частіше потрібна респіраторна підтримка [173, 266].

Зниження колоїдно-осмотичного тиску у III триместрі вагітності прियाє розвитку тяжких респіраторних ускладнень (РДС, набряк легенів) [269].

Вказані зміни респіраторного тракту сприяють порушенню вентиляційних процесів і дренажної функції і в бронхах, знижується дихальна поверхня легенів, а в результаті дихальні шляхи жінки стають більш уразливими для інфекційних чинників і розвитку захворювання [10, 181, 197, 326]. Підвищена потреба вагітних в кисні робить їх більш чутливими до гіпоксії. При гіпоксії підвищується продукція вільних радикалів **кисню**, які знижують адаптаційні можливості організму та сприяють розвитку генералізованої запальної реакції [Киселев, О.И., 2013]. Активні форми кисню впливають на експресію генів, що кодують синтез прозапальних цитокінів. При цьому виникають порушення мікроциркуляції, протромботичні стани, що може призвести до смертельно небезпечного ускладнення - тромбозу легеневої артерії.

Загальновідомо, що фізіологічна імуносупресія при вагітності, яка захищає плід від пошкодження імунною системою матері, знижує здатність організму жінки протистояти інфекціям. Ознаками, що підтверджують загальну імуносупресію вагітних вважають [Lapinsky, S. E. 2010, Mor, G. 2010 Raj RS, 2014 Грипп у беременных 2015]:

1. слабка реакція на туберкуліновий тест;
2. зниження бактерицидної активності плазми крові;
3. ремісія аутоімунних захворювань;
4. пригнічення Т-клітинної відповіді (Th1, Th17, Т-кілери), зниження функціональної активності НК - клітин при наявності в організмі інфекційного збудника.

До факторів, що сприяють імуносупресії вагітних відносять зміну загального гормонального фону, зокрема підвищення рівня прогестерону, бета 2-мікроглобуліну, альфа-фетопротеїну. Звертаємо також увагу на можливий внесок механізмів кооперації ендогенних ретровірусів і клітинних генів в розвитку і генетичному контролі функцій плаценти. Сучасна концепція заснована на поясненні механізмів генералізації імуносупресії вагітних у зв'язку з експресією імуносупресивних елементів ендогенних ретровірусів. Імуномодуляція в цьому випадку може здійснюватися шляхом

трансмембранної взаємодії подібних імуносупресивних елементів з мембранними доменами TCR $\alpha$ -рецепторів, які відіграють ключову роль в активації Т-лімфоцитів. У зв'язку з цим особливий інтерес викликає той факт, що в структурі білків великої кількості вірусів вченими були виявлені подібні імуносупресивні домени, що становлять собою коротку амінокислотну послідовність, багату лейцином. Поряд з вірусом імунодефіциту людини, вірусом Ебола, цитомегаловірусом, вірусом Ласса і вірусом лімфоцитарного хориомеїнігіту, імуносупресивний домен був виявлений і в структурі білків NS1 і NS2 вірусу грипу А (H1N1) 1918 року і сучасного пандемічного вірусу А (H1N1) pdm09 [Грипп у беременных, 2015].

Отже, ключовими патогенетичними особливостями грипу при вагітності можна вважати:

1. Фізіологічну імуносупресію вагітних, що може сприяти розвитку генералізації інфекції і зумовлює вищу частоту вторинних бактеріальних ускладнень;

2. Підвищену потребу організму матері і плода в кисні і особлива чутливість до гіпоксії;

3. Акушерська патологія, прямо чи безпосередньо викликана вірусом грипу, що на ранніх термінах гестації може спричинити переривання вагітності або вродженої патології плоду, а в II-III триместрах – до формування плацентарної недостатності та станів нею зумовлених, таких як ЗРП, дистрес плоду, прееклампсія, передчасні пологи, втрата плоду.

## 1.2 Особливості грипу при вагітності: ускладнення грипу, акушерські та перинатальні ускладнення.

Тяжкі форми грипу характеризуються виникненням гострих загрозливих для життя станів. Внаслідок вищезазначених фізіологічних особливостей організму у вагітних при грипі спостерігають такі небезпечні для життя ускладнення як респіраторні розлади, синдром системної запальної реакції (ССЗР). Основними причинами смертності вагітних є гостра дихальна недостатність та ССЗР з поліарганною недостатністю.

Нормальна структура та функціонування плаценти мають вирішальне значення як для забезпечення росту та розвитку плоду, так і для його захисту від запалення. Фетальна частина плаценти розвивається з клітин імплантованої бластоцисти при переході в трофобласт, що диференціюється на цитотрофобласт та синціотрофобласт, які сприяють розвитку ворсин хоріона для взаємодії з децидуальним шаром матки (Littauer, E. Q., 2018, James JL, Carter AM,) 2012. Тут материнська кров здійснює прямий контакт з кров'ю плоду, забезпечуючи обмін газами, поживними речовинами та відходами, але також відкривається можливість для потрапляння бактерій, вірусів та паразитів до плоду з нерозвиненою імунною системою (Coyne CB, 2016). Плацентарний бар'єр унеможливує перехід від матері до плоду для більшості збудників. Доведена можливість трансплацентарного переносу для TORCH-інфекції (токсоплазма, ВІЛ, варицела зостер, малярія, лістерія,

трепонема, парвовіруси, ентеровіруси та останнім часом вірус Zika; цитомегаловірус і вірус простого герпесу типу 1 і 2), які асоціюються з фетальною та неонатальною захворюваністю та смертністю від порушень ЦНС, мікроцефалії, сліпоти, глухоти, передчасних пологів або низької ваги при народженні (Adams Waldorf KM, 2013 Coyne CB, 2016). Проте не існує переконливих доказів перетинання вірусом грипу материнсько-плодового бар'єру.

Існуючі дані про вплив захворювання вагітної грипом на плід суперечливі. **Існує** статистична залежність з деякими вродженими вадами (розщеплення твердого піднебіння, дефекти розвитку нервової трубки, вади серця). Проведене дослідження [Li Z., Ren A., Liu J., et al. 2007 ] показало зниження частоти вроджених вад плоду при застосуванні жарознижуючої терапії. **Це** 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 майбутньому** шизофренії, неврологічних захворювань, лейкемії, метаболічних порушень.

Хоча при аналізі наслідків пандемії у 2009 року встановлено підвищений ризик материнської та плодової смертності, було дуже мало переконливих описів вертикальної передачі вірусу грипу через плаценту (Komine-Aizawa S, 2012 Meijer WJ, Wensing AM, 2014 ). Знайдені лише кілька описів **одиничних** клінічних випадків, які **інформують про** виявлення вірусу грипу у плаценті, при патолого-анатомічному дослідженні тканин плоду, у слизових виділеннях з носа новонародженої дитини

Тобто, негативні наслідки для плоду, найбільш імовірно, пов'язані з непрямим впливом проникнення запальних цитокінів у матері та дисгормональним порушенням, **що** в нормі забезпечують процес гестації, і, як наслідок, розвиток дисциркуляторних розладів, гіпоксичних станів плода і дитини [Шпак І.В. 2013].

Крім запобігання потрапляння збудника в кровоносне русло плода, також важливо, що цитокіни, які потрапляють через плацентарний синцитіотрофобластний шар в кровоносну систему плоду, не викликають запалення або активації імунних клітин, що перериває ріст і розвиток плоду ( 71 , 72 ). Клінічні повідомлення про запалення та інфекцію матері під час вагітності були **пов'язані, з розвитком** аутизму, біполярних розладів та шизофренії у дітей, народжених матерями, зараженими вірусом грипу А під час вагітності ( 73 - 75 ). Мононуклеарні клітини периферичної крові (PBMC), виділені у здорових вагітних жінок та спільно культивувалися з підтипом вірусу пандемії грипу 2009 року H1N1 або циркулюючими штамми риновірусу (HRV43 та HRV1B), значно знизили відповіді IFN- $\alpha$  та IFN- $\gamma$ , що свідчить про підвищену **сприйнятливість та тяжкість перебігу**. **Наслідки** вірусної інфекції під час вагітності ( 76 , 77 ) Відхилення від запальних цитокінів Th1 (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2) може обмежити потенційне цитотоксичне ураження плоду та плаценти ( 61 , 62 ). Статеві гормони координують цей зсув, активуючи транскрипційні фактори через трансмембранні та внутрішньоклітинні рецептори, які активують набір

антиабортивних генів, що передують вагітності ( 63 ). Наприклад, прогестерон активує індукований прогестероном фактор зв'язування (PIBF) у лімфоцитах, що, в свою чергу, сприяє синтезу IL-3, IL-4 та IL-10, зменшуючи при цьому експресію IL-12 ( 78 , 79 ). PIBF також інгібує дегрануляцію НК-клітин, а знижена експресія PIBF пов'язана з повторними спонтанними абортами ( 79 , 80 ). Таким чином, гормоно-опосередковане придушення вироблення запального цитокіну та активація клітин є критично важливими **для успішної вагітності в короткостроковому періоді, захищаючи плаценту від запалення, яке може спровокувати передчасні пологи або пошкодження нейророзвитку; однак належні сигнали запалення все ще повинні бути активовані для набору вроджених клітин імунітету та клітин CD8 + T для очищення зараженої вірусом тканини.**

Хоча у новонароджених **передчасно та новонароджених** з низькою масою ваги були добре зафіксованими результати зараження вірусом грипу H1N1 2009 року. У вагітних механізм цього фенотипу є незрозумілим, хоча плацентарна передача запальних цитокінів, дисрегульована сигналізація гормонів та дефіцит кисню через до респіраторного дистрес у матері були причетні у **всіх** ( 62 , 81 , 82 ). Вплив гормональної регуляції під час вагітності на вроджену імунну відповідь складний, а моделювання *ex vivo* **єдиного** підмножини клітин може не відображати всю історію сигналів про гормональні, цитокінні та імунні клітини між легенем, плодом та плацентою у зараженої вагітної жінки. Клінічні зразки вагітних обмежуються кров'ю, плацентою після пологів та тканинами після смерті, **залишаючи без відповіді питання дослідників** щодо функцій легенів матері та імунних реакцій на нефатальну вірусну інфекцію грипу.

### 1.3 Фетоплацентарна дисфункція на тлі грипу

Крайньою точкою негативного впливу несприятливих процесів в організмі матері на фоні захворюванні на грип є формування фетоплацентарної недостатності, основа якої порушення матково-плацентарного кровотоку [Киселёв, О.И. 2014].

На **сьогодні** під фетоплацентарною недостатністю (ФПН) розуміють гострий або хронічний комплекс порушень трофічної, ендокринної і метаболічної функцій плаценти, як результат реакції плаценти і плода на різноманітні ендо- і екзогенні впливи. Наслідком ФПН є порушення здатності плаценти підтримувати адекватний обмін між організмом матері і плода. Цей патологічний стан призводить до гіпоксії плода, затримки його росту, а також є основною причиною антенатальної смертності.

У Міжнародній класифікації хвороб ВООЗ (МКБ 10-го перегляду, Женева, 1995) [МКБ 10 Акушерство: национальное руководство 2016] у розділі I, клас XV - «Вагітність, пологи і післяпологовий період» є рубрика O36 - «Медична допомога матері при інших встановлених або передбачуваних патологічних станах плода», а також підрубрика O36.5 - «Недостатній ріст плода, що вимагає надання медичної допомоги матері». При цьому дана розшифровка:

медична допомога матері при встановлених або передбачуваних станах: маловаговий для терміну; плацентарна недостатність; малорослий для терміну. У цьому ж класі є рубрика O43 - «Плацентарні порушення» з підрубрикою O43.8 - «Інші плацентарні порушення» з розшифровкою: дисфункція; інфаркт. Наступний клас - XVI «Окремі стани, що виникають у перинатальному періоді», рубрика P02 - «Ураження плоду та новонародженого, зумовлені ускладненнями з боку плаценти, пуповини і оболонки» з підрубрикою P02.2 - «Ураження плоду та новонародженого, зумовлені іншими та неуточненими морфологічними і функціональними аномаліями плаценти». Рубрика P20 - «Внутрішньоутробна гіпоксія плоду» включає порушення частоти серцебиття плоду, фетальний ацидоз, аноксію, асфіксію, дистресс, гіпоксію, наявність меконію в навколоплідних водах. І нарешті, рубрика P05 - «Уповільнений ріст і недостатність харчування плоду», що відображає ЗРП). Якщо ми використовуємо поняття «плацентарна недостатність», то згідно МКБ-10 цей стан характеризує недостатній ріст плоду. Однак, при правильному веденні вагітної ЗРП можна попередити на етапі початкових морфофункціональних змін в плаценті та початкових ознак порушень стану плода. Тобто більш правильним буде діагноз «фето-плацентарна дисфункція» як порушення функції фето-плацентарної системи, яке вимагає уваги вже на етапі початкових ознак.

Наразі ФПН, а саме основний її патогенетичний механізм-недостатність інвазії цитотрофобласта в спіральні артерії, вважають об'єднуючою ланкою патогенезу.

Механізми недостатньої інвазії судинного трофобласта майже не вивчені. Однак відомо, що глибина інвазії трофобласта і спіралізація артерій залежать від стану ендометрія. Фібропластичні, склеротичні зміни в ендометрії і спіральних артеріях в результаті хронічного запалення не тільки перешкоджають глибокій інвазії позаворсинчатого цитотрофобласту і спіралізації, а й інвазії судинного трофобласта [Перетятко Л.П. и др 2019].

Проведене гістологічне дослідження ворсинчатого хоріона і ендометрія при мимовільних і штучних абортах дало змогу виявити найбільш важливі структурні зміни, що становлять морфологічну основу первинної плацентарної недостатності [Кузнецов Р. А., Перетятко Л. П., 2011].

У всіх випадках спонтанного переривання вагітності виявлені ознаки затримки диференціювання, васкуляризації, росту і ділення ворсинчатого хоріона різного ступеня. Для першого варіанту порушення диференціювання ворсинчатого хоріона (57% випадків) характерне переважання безсудинних великих ворсин з набряком недиференційованої строми, редукцією ворсинчатого цитотрофобласту, відсутністю бічних генерацій. Для другого варіанту (23% випадків), що зустрічається на різних термінах самовільного переривання вагітності, властива наявність гіповаскуляризованих ворсин зі зменшеною кількістю плацентарних макрофагів в стромі і незавершеним дихотомічним поділом з утворенням синцитіальних нирок і вільних симпластів. В окремих випадках зустрічаються групи ворсин з некротизованим трофобластичним епітелієм, заміщенням фібрином з

формуванням в подальшому афункціональних зон. Третім варіантом (20% випадків) порушень є склерозування ворсини, що, як правило, діагностуються в терміни переривання 11-12 тижнів. Трофобластичний епітелій у подібних ворсин відсутній або значно витончений. Склерозування ворсини є результатом первинної редукції ембріонального кровообігу і частіше поєднується із запаленням гравідарного ендометрія. При всіх варіантах відсутні ознаки диференціювання мезенхімальних ворсин в інші типи (стовбурові, проміжні, незрілі), що, ймовірно, пов'язано з порушенням васкуляризації їх строми. У всіх випадках спонтанного переривання вагітності в гравідарному ендометрії виявлена запальна інфільтрація дифузного або вогнищового, переважно периваскулярного і/або перигландулярного характеру. Виявлені морфологічні критерії (порушення диференціювання і васкуляризації ворсинчатого хоріона, недостатність цитотрофобластичної інвазії, уповільнення гестаційної трансформації спіральних артерій в поєднанні з незавершеною децидуалізацією строми ендометрія) дозволяють верифікувати первинну плацентарну недостатність при мимовільному перериванні вагітності в ранні терміни. У деяких випадках можливе обґрунтування переважаючої недостатності деякого структурного компонента: ворсинчатого хоріона, цитотрофобласту або гравідарного ендометрія.

Наслідки недостатності ремоделювання спіральних артерій багатогранні. По-перше, це негативно впливає на швидкість, з якою материнська кров потрапляє в міжворсинчатий простір плаценти. Математичне моделювання показало, що при нормальній гестації швидкість кровотоку знижується на порядок. Це зменшення забезпечує рівномірну перфузію ворсинкового дерева та достатній час транзиту для обміну. При патології вагітності приплив крові відбувається з великою швидкістю і є пульсуючим, що стає причиною механічного пошкодження плаценти. По-друге, збереження гладкої мускулатури судин у зоні сполучення, ймовірно, спричинить більшу періодичну перфузію плаценти. По-третє, недостатність ремоделювання спіральних артерій підвищує їх схильність до гострих атеросклеротичних змін зі звуженням просвіту, ці зміни можуть посилюватись при дисліпідемії у матері. Результатом таких змін буде суттєво обмежений приток крові до плаценти і відповідно розвиток акушерських та перинатальних ускладнень. **Burton GJ 2018** Labarrere CA, 2017

Автори [**Schoots MH 2018**] провели аналіз причин виникнення та потенційної ролі окислювального стресу у розвитку ФПН та її клінічних наслідків. Порушена функція плаценти може призвести до прееклампсії і затримки росту плоду внаслідок гіпоксії. Остання, в свою чергу, стає причиною окислювального стресу через дисбаланс між активними формами кисню та антиоксидантами, що спричиняє пошкодження білків, ліпідів та ДНК. У плаценті спостерігаються ознаки морфологічної адаптації у відповідь на гіпоксію від компенсованих до декомпенсованих. Різні ураження плаценти є причиною зниження обміну киснем між матір'ю та плодом.

Дослідники [Burton GJ 2018] запропонували механізм залежності між ступенем окислювального стресу та розвитком плаценти при нормальній вагітності, викидні, ранній та пізній прееклампсії (ПЕ). При нормальній вагітності початок материнського кровообігу викликає локальний окислювальний стрес на периферії, ворсинчасту регресію та утворення хоріону. При викидні спостерігається суттєва недостатність екстравільозного трофобласту, що призводить до неповного закупорювання спіральних артерій, передчасного і неорганізованого початку кровотоку та поширеного окислювального стресу [Перетятко Л.П. и др 2019]. При пролонгуванні вагітності і ранній формі ПЕ помітні більш тяжкі порушення (надмірний ворсинчастий регрес, поширені інфаркти плаценти через вторинні атеросклеротичні зміни, ЗРП), при пізній ПЕ роль плаценти мінімальна.

Клінічно кілька біомаркерів свідчать про окислювальний стрес, наприклад, виявлення малодіальдегіду та знижений рівень вільних тіолів.

У літературі описані різні методи виявлення плацентарного окислювального стресу. Одним з перших описаних біомаркерів окисного стресу був малондіальдегід (MDA), продукт розпаду окислення жирних кислот і, отже, показник перекисного окислення ліпідів. MDA підвищений у крові вагітних жінок, які страждають на ПЕ [46,47].

Інший спосіб вимірювання окислювального стресу полягає у визначенні рівнів експресії клітинної мРНК плоду, антиангіогенних та проангіогенних факторів у крові матері. Відомо, що під час вагітності деякі клітини трофобласта та інші клітинні уламки плаценти циркулюють у крові матері. Ці клітини, що походять від плоду, легкодоступні для дослідження [49] і можуть свідчити про патофізіологічний стан плаценти.

ФПН розвивається як наслідок порушень в самій плаценті, наявності екстрагенітальної або акушерської патології матері, порушень стану плода.

До ендогенних факторів ФПН відносять порушення формування плаценти, як наслідок може розвинути судинна і ферментна недостатність, зумовлена гормональними порушеннями, змінами в ендометрії, впливом негативних факторів зовнішнього середовища, захворюваннями жінки, переважно на ранніх термінах гестації.

Екзогенні фактори здебільшого призводять до порушення материнсько-плацентарно-плодового кровообігу, це – екстрагенітальна, у першу чергу серцево-судинна (артеріальна гіпертензія, гіпотензія), патологія матері, дія тератогенних факторів, зміни реологічних і коагуляційних властивостей крові вагітної і плоду.

Особливе місце займає ФПН інфекційного бактеріального і/або вірусного генезу, викликана як безпосереднім впливом мікробних токсинів та їх метаболітів, так і погіршенням стану організму вагітної жінки при інфекційних захворюваннях. Частота ФПН, залежно від збудника бактеріально-вірусної інфекції, досягає 60 %. При інфекції факторами, які підвищують ризик виникнення ФПН вважають первинне інфікування або рецидив інфекції при вагітності, змішану інфекцію, обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез.



Інфекція може виявлятися між тканинами матері і плодовими оболонками, в самих фетальних оболонках, плаценті, амніотичній рідині, пуповині і безпосередньо **в**ражати плід (внутрішньоутробне інфікування - ВУІ). При внутрішньоутробному інфікуванні будь-якими збудниками спостерігається ураження посліду з ознаками хронічного запалення, такими як децидуїт, хоріоніт плацентит (лейкоцитарна інфільтрація інтравіллозного простору, ендоваскуліти), мембраніт, фунікуліт, багатоводдя та ін. (Курносенко 2019).

Однак для грипу наявність ВУІ не була підтверджена ні в клінічних, ні в кількох нещодавно експериментальних дослідженнях. При цьому доведено, що грип у вагітної супроводжується підвищеним ризиком викидня, передчасних пологів, мертвонароджень, смертності новонароджених та низькою вагою при народженні [Cantu J, Tita AT.2013 Rasmussen SA 2012]. Повідомлення про грипоподібну хворобу при вагітності корелюють із п'ятикратним збільшенням перинатальної захворюваності та смертності [Memoli MJ, 2013 Pierce M, 2011]. 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 дуже часто спостерігається втрата плода (самовільні аборти, внутрішньоутробна загибель), передчасні пологи внаслідок порушення матково-плацентарно-плодового кровотоку на тлі гіпертермії та загальної інтоксикації.

Існують різні моделі діагностики та лікування грипу [14–16]. Своєчасне використання тестів для діагностики, а також вмале і вчасне призначення противірусних покращують клінічний перебіг грипу, зменшують недоцільне використання тестів для діагностики грипу, збільшують ефективність лікування і знижують як доречне (з приводу можливих бактеріальних ускладнень), так і недоречне застосування антибактеріальних лікарських засобів [17–23].

#### 1.4 Діагностика грипу

Діагностика грипу може здійснюватись різними методами.

Для діагностики грипу використовуються змиви з **нижньої слизової оболонки носа** і задньої стінки носоглотки. Може використовуватися також бронхо-альвеолярний аспірат.

Вірусологічні методи – виділення вірусу на курячих ембріонах або на чутливій культурі клітин. Цей вид дослідження найбільш тривалий, високовартісний, тому не має широкого застосування в клінічній практиці, а використовується для ретроспективної діагностики грипу в епідеміологічних та наукових дослідженнях.

Широко застосовуються серологічні методи (імуноферментний та імунофлуорисцентний аналіз).

Імунофлуорисцентний аналіз заснований на використанні антитіл, зв'язаних з флуорисцентним барвником. Метод застосовується у мазках зі

слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, результати доступні за 2-4 години. Специфічність методу висока при помірній чутливості.

При імуноферментному аналізі антитіла помічаються ферментами, в результаті реакції з антигеном утворюється забарвлений продукт. Переваги методу: високочутливий, специфічний, точний, можливе використання різних клінічних матеріалів, кількісного підрахунку антигенів.

Сьогодні є можливість використання швидких тестів (метод імунохроматографічного аналізу), простих у використанні, **які не потребують** обладнання і навичок, досить точні (специфічність до 90%), можуть використовуватись у будь-якому місці, результат за 10-15 хвилин. Метод заснований на специфічній взаємодії антиген-антитіло на хроматографічній мембрані, яка змочується рідиною зразку. Метод застосовується у перші 2 доби захворювання і не завжди негативний результат відповідає відсутності інфекції (невисока тестова чутливість - 50-70%). чутливість експрес-тестів для виявлення вірусних антигенів грипу В нижча, ніж для грипу А [Balish A., 2013; Припутневич Т. В., 2019]. Для уточнення результату застосовують генетичні методи.

Найбільш точними та сучасними є високоточні генетично-молекулярні методи, до яких відносять 2 групи: 1) методи, засновані на полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР), 2) методи визначення нуклеотидних послідовностей ДНК / РНК. До першої групи відносять: традиційний ПЛР-аналіз, ПЛР з проведенням зворотної транскрипції, ПЛР з проведенням зворотної транскрипції в режимі реального часу, мультиплексна ПЛР, до другої - молекулярна гібридизація нуклеїнових кислот, секвенування, методи ізотермічної ампліфікації нуклеїнових кислот і петлевої ізотермічної ампліфікації [Wang R., 2010, Motro Y., 2017]. **Згадані** методики дозволяють визначити тип вірусу грипу і приналежність вірусу типу А до підтипів (H1, H3, H1v, H5) та здійснити диференціальну діагностику зі збудниками інших респіраторних інфекцій. Недолік методу полягає в його високій вартості та тривалості виконання (2-3 доби).

Враховуючи нові можливості етіотропної терапії грипу та важливість оптимальної антибіотикотерапії для вагітних, яких відносять до групи високого ризику тяжкого перебігу грипу, автори Припутневич Т. В., 2019] наголошують на необхідності створення комплексної тест-панелі, адаптованої для використання в акушерстві, що дозволить проводити скринінгові дослідження для своєчасної діагностики вірусного захворювання на грип А і В та оцінки їх резистентності до основних антивірусних препаратів.

Рання діагностика грипу особливо важлива у вагітних, які схильні до швидкого розвитку тяжких його форм, що загрожують життю. До методів діагностики відносять опитування пацієнтки, збір анамнезу, дані об'єктивного огляду (пальпація, перкусія, аускультация, життєво важливі показники), ПЛР або серологічні методи. Для виявлення ускладнень грипу: бактеріологічні методи, при невідкладних станах пульсоксиметрія,

спірометрія, ЕКГ, за необхідності рентгенографія (томорафія) або флюорографія.

На першому етапі надання медичної допомоги вагітній з грипом може бути **встановлений** клінічний діагноз «грипоподібне захворювання» (виникло за попередні 7 днів, температура тіла вища 38° С, кашель) або «ГРВІ» (кашель, біль у горлі, задишка, нежить, клінічні ознаки інфекційного захворювання, може бути і без підвищення температури). При цьому важлива оцінка тяжкості стану хворої (за ступенем загальної інтоксикації, загостренням супутньої патології, порушення свідомості, наявністю ускладнень, як то гемодинамічна нестабільність, гостра дихальна недостатність, пневмонія) і вирішення питання госпіталізації. Всім вагітним з підозрою на грип пропонується госпіталізація.

## 5. Профілактика та лікування грипу у вагітних, ведення вагітності

Лікування вагітних грипом має проводитися з обов'язковим залученням лікарів інших спеціальностей. Акушерська тактика обирається індивідуально у кожному випадку консилиумом спеціалістів.

Захворювання на грип у I триместрі не є показом до медичного переривання вагітності, проте вагітну необхідно попередити про високий ризик акушерських і перинатальних ускладнень. Тяжкий перебіг грипу може **спричинити** загрозу переривання вагітності та самовільного аборту [Баранов І.І., Арсланян К.Н., 2018]. При захворюванні на грип на початку 1-го триместру, особливо при тяжкому перебігу, деякі автори вважають доцільним **дану** вагітність переривати, враховуючи високий ризик перинатальних ускладнень [Грипп у взрослых: 2014].

Вагітним з грипом у II та III триместрі, особливо при середньотяжкому і тяжкому, ускладненому перебігу захворювання обов'язкова госпіталізація.

За даними [Лікування вагітних з тяжким перебігом ГРВІ. Методичні ] для визначення тяжкості стану у вагітних в умовах епідемії найбільше діагностичне значення мають шкали STSS та SMART COP. Для скринінгу вагітних на догоспітальному та госпітальному етапі найпростішими у використанні є модифікована авторами шкала CRB-65 + SpO<sub>2</sub>), яка має вищу чутливість щодо визначення ризику летальності у вагітних з ГРВІ та грипом в порівнянні зі шкалою STSS. Найбільш вагомими прогностичними чинниками тяжкого перебігу (смертності) у вагітних при госпіталізації виступають зниження рівня сатурації нижче 95 %, зниження коефіцієнта оксигенації (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) нижче 200, ЧД > 25/хв. та значення креатиніну крові 80 мкмоль/л та вище під час переведення у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ). Пізнє звернення за медичною допомогою та госпіталізація (пізніше 4 доби) є предиктором тяжкого перебігу та потреби лікування у відділенні інтенсивної терапії вагітних з ГРВІ та грипом. Тому автори рекомендують при визначенні тяжкості стану вагітних з ГРВІ та грипом застосовувати на догоспітальному етапі та на етапі приймального відділення модифіковану

шкалу CRB-65 + SpO<sub>2</sub> або шкалу STSS. При отриманні суми балів 2 та більше за шкалою CRB-65 + SpO<sub>2</sub> або 3 та більше за шкалою STSS рекомендовано переведення хворих для лікування у ВІТ. Незалежним предиктором летальності у вагітних з ГРВІ та грипом є SpO<sub>2</sub> < 95 %, що є окремим показанням для переведення пацієток у ВІТ та потребує постійного моніторингу його значення.

Акушерська тактика в II і III триместрах гестації передбачає ретельне спостереження акушера-гінеколога, інфекціоніста, реаніматолога. За даними літератури, переривання вагітності в II триместрі і розродження в період епідемії грипу супроводжуються високою частотою ускладнень як з боку матері, так і плоду [5]. Провідною причиною акушерських кровотеч є атонія матки і ДВС-синдром в стадії гіпокоагуляції. Вичікувальна тактика і відтермінування розродження при тяжких ускладнених формах грипу є причиною високого ризику передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, внутрішньобної загибелі плоду. У кожному випадку захворювання грипом вагітної в II і III триместрах гестації необхідне колегіальне визначення акушерської тактики, оцінка стану фетоплацентарного комплексу, тяжкості перебігу грипу. При розвитку спонтанної пологової діяльності на фоні грипу і пневмонії пологи рекомендовано, якщо можливо, вести через природні родові шляхи під моніторингом стану жінки і плоду, забезпечити ретельне знеболювання, адекватну дезінтоксикаційну, антибактеріальну терапію, респіраторну підтримку, за потреби вводити препарати для покращення функції фетоплацентарного комплексу. У II періоді пологів для профілактики дихальної і серцево-судинної недостатності варто обмежити потуги шляхом проведення пундедальної анестезії та / або епізіотомії. За потреби швидкого закінчення пологів необхідно використовувати вакуум-екстракцію або акушерські щипці. Оперативне втручання доцільно проводити під спинно-мозковою анестезією.

Всім пацієткам, незалежно від терміну вагітності, показана профілактика кровотечі. Питання про час і метод розродження повинно вирішуватися індивідуально у кожному випадку консиліумом лікарів.

Медикаментозна терапія грипу при вагітності полягає у негайному призначенні протівірусних препаратів з перших годин захворювання.

Для проведення адекватної терапії вагітні повинні госпіталізуватися в стаціонар незалежно від характеру і тяжкості клінічних проявів захворювання та терміну вагітності. Дослідженнями встановлено, що вірус грипу А (H1N1) чутливий до інгібіторів нейрамінідази озельтамівіру (Таміфлю®) і занамівіру (Реленза®) і стійкий до препаратів адамантанового ряду (амантадину та римантадину).

Хоча ці обидва препарати і класифікуються як В1 (обмежені дані, що вказують на безпеку при вагітності), застосування їх у вагітних на сьогоднішній день (переважно в II та III триместрі) не підтверджено доказами несприятливих наслідків для плоду внаслідок внутрішньоутробного впливу інгібіторів нейрамінідази, на що вказують

досить масштабні дослідження, проведені у США, Канаді та Японії [Ghulmiyyah LM, 2015, Saito S, 2013, Chambers CD 2019].

Дослідженнями терапії грипу у вагітних показано, що для озельтамавіру існує багато інформації з вивчення безпечності та ефективності його застосування у вагітних, тому Озельтамівір вважають препаратом вибору для лікування грипу при вагітності. Дещо менше даних щодо безпечності занамівіру у вагітних [Chan-Tack KM, 2015, Heneghan CJ, 2016]. Досвід застосування протигрипозних препаратів у I триместрі вагітності залишається дуже обмеженим, тому необхідно заключення консиліуму фахівців з урахуванням можливих ризиків та користі перед призначенням таких засобів у кожному конкретному випадку. Існують різні погляди щодо найкращого препарату, який варто застосовувати при вагітності. Осельтамівір застосовується у вигляді капсул, має системну дію, але викликає нудоту та блювоту у деяких пацієнтів. Занамівір вдихається (має прямий вплив на орган-мішень - легені), але може викликати бронхоспазм у деяких пацієнтів.

За рекомендаціями ВООЗ лікування вагітних з грипоподібним захворюванням (особливо під час епідемії) повинно не затягуватись, очікуючи результатів тесту, оскільки ефективність суттєво знижується, якщо протівірусні препарати розпочато через 48 годин після появи симптомів. Проте, існують дані, які свідчать, що застосування протівірусних препаратів в більш пізні терміни (аж до 7 дня захворювання) може бути доцільним [8]. Лікування протигрипозними препаратами (або озельтамівір, або занамівір) може бути запропоновано вагітним на будь-якій стадії вагітності.

Під час доклінічних досліджень озельтамівір і його активний метаболіт проникали в молоко лактуючих щурів. Дані по екскреції озельтамівіру з грудним молоком у людини і застосування озельтамівіру жінкам, що годують обмежені. Озельтамівір і його активний метаболіт в невеликих кількостях проникають в грудне молоко, створюючи субтерапевтичні концентрації в крові новонародженого. При призначенні озельтамівіру годуючим жінкам треба також враховувати супутні захворювання і патогенність циркулюючого штаму вірусу грипу.

При наявності певної кількості публікацій (переважно в РФ) [Попов, 2013, метод.рек. 2015 ] щодо застосування інших препаратів при лікуванні грипу, імуномодуляторів, індукторів інтерферону та ін. (Арбідол, Віферон, тощо), на даний час їх ефективність не доведена і тому широке застосування не рекомендується.

Численні дослідження показали, що гіпертермія при грипі у вагітних, особливо у I триместрі, подвоює ризик виникнення дефектів медулярної трубки і може бути пов'язана з іншими вродженими вадами і перинатальними ускладненнями.

Препаратом вибору серед всіх лікарських засобів з жарознижувальним ефектом є парацетамол, дозволений до застосування протягом вагітності, проте можливе застосування деяких нестероїдних протизапальних

препаратів (ібупрофен, целекоксиб) при дотриманні обмежень до застосування в III триместрі.

Вважається, що ацетамінофен (парацетамол) є найбезпечнішим знеболюючим і жарознижувальним засобом для вагітних, він широко використовується у всьому світі. Однак, є повідомлення про асоціацію пренатального впливу ацетамінофену з астмою, нижчим коефіцієнтом інтелекту (IQ), меншою аногенітальною дистанцією (слабкий репродуктивний потенціал чоловіка), розладами аутистичного спектру, дефіцитом уваги / розлад гіперактивності, а також поведінкові проблеми в дитячому віці. Кожна стаття має слабку силу доказів і **необхідно продовжувати** дослідження. Ацетамінофен – лишається найбезпечнішим жарознижувачем при вагітності, альтернативи якому немає, вагітним жінкам не **варто** відмовлятися від ацетамінофену, побоюючись, що він може мати **негативні** наслідки. Ацетамінофен **варто** застосовувати в найменшій ефективній дозі і **впродовж** найкоротшого часу. **Потрібно** застосовувати ацетамінофен при вагітності лише **за** необхідності, але немає більш безпечного варіанту для полегшення болю чи зниження лихоманки.

При розвитку пневмонії на тлі грипу часто виникає необхідність призначення адекватної респіраторної підтримки, яка проводиться трьома методами: інгаляція чистим медичним зволеним киснем, неінвазивна і штучна вентиляція легенів. Неefективність проведення респіраторної підтримки є підставою для переходу від одного методу до іншого [Баранов, 2018]. При пневмонії ВООЗ рекомендує використовувати кисневу терапію для підтримки рівня насичення киснем вище 90%, **але впродовж** вагітності ця межа зростає до 95%.

Застосування антибактеріальних препаратів у вагітних можливе при ускладненнях перебігу грипу у вигляді тяжких вірусно-бактеріальних пневмоній і в тих випадках, коли очікуваний ефект терапії перевищує потенційний ризик для матері і плоду. Під час вагітності для плоду безпечно призначення пеніцилінів, зокрема інгібітор-захищених, цефалоспоринів. Протипоказані при вагітності тетрациклін, доксициклін, фторхінолони, котримоксазол і сульфаніламід.

Можливі помилки в тактиці ведення вагітних, хворих на грип:

- пізній початок противірусної терапії;
- нераціональна противірусна терапія;
- недооцінка тяжкості стану і недостатній контроль за станом на амбулаторному етапі;
- пізня госпіталізація в стаціонар при середніх і важких варіантах перебігу захворювання;
- пізня і неадекватна респіраторна підтримка;
- антибактеріальні лікарські засоби, протипоказані при вагітності: тетрациклін, доксициклін, фторхінолони, ко-тримоксазол, сульфаніламід;
- нераціональна антибіотикотерапія (комбінація бактеріостатичних і бактеріоцидних антибіотиків; форсована комбінація ампіокса);

- тривале застосування нестероїдних протизапальних засобів, ненаркотичних анальгетиків, біогенних стимуляторів [Грипп у взр 2014].

Профілактика противірусними препаратами, як правило, не рекомендується вагітним жінкам, за винятком конкретних обставин. Запропонований підхід для вагітних жінок, які мали тісний контакт з особою з лабораторно доведеним грипом, - це надання інформації про ранні ознаки та симптоми грипу та порадити негайно звернутися до лікаря для оцінки та можливого раннього лікування при перших клінічних ознаках чи симптомах грипу.

У плані профілактики додатково до дотримання протиепідемічних заходів (ізоляція хворих, санітарно-гігієнічні заходи), ВООЗ настійно рекомендує, щоб вагітні або жінки, які планують вагітність, мали щеплення проти грипу.

Для профілактики грипу використовуються як інактивовані, так і живі вакцини.

Профілактика вакцинацією - це економічно ефективний і мінімально пошкоджуючий метод профілактики грипу. Вакцина проти грипу є унікальною серед вакцин, що потребує щорічного повторного введення для надання короткого імунітету. Крім того, склад вакцини необхідно часто оновлювати через постійну мінливу антигенну структуру вірусу. Вибір штамів грипу для включення у вакцину вирішується один раз на рік для кожної півкулі, що дозволяє виробникам приблизно 6 місяців розробляти, тестувати, ліцензувати та продавати нову вакцину, не залишаючи часу для великих рандомізованих контрольованих випробувань для перевірки ефективності. ВООЗ виділяє кілька ключових груп населення як цільові для вакцинації проти грипу: вагітні жінки, діти менші 5 років, літні люди та особи, які мають такі стани, як ВІЛ / СНІД, астма або хронічні захворювання серця та легенів. У таких країнах, як Австралія, Канада та Великобританія, вакцина проти грипу надається безкоштовно через державні програми для деяких або всіх цих цільових груп. [Sullivan SG, 2019].

Дослідженнями підтверджено, що вакцинація вагітних проти грипу істотно знижує захворюваність, частоту ускладнень, дозволяє попередити можливий негативний вплив інфекції грипу як на вагітну, так і на плід та на новонародженого [Regan AK, 2016]. Систематизовані дані про безпечність вакцинації вагітних інактивованою грипоною вакциною як для жінок, так і для дитини [Fell DB 2015, Baum U 2015]. Деякі вакцини (наприклад, живі ослаблені) все ще протипоказані під час вагітності. Однак дані вказують на те, що ці вакцини також не призводять до порушення плоду при випадковому введенні під час вагітності [Müller-Schulte E., 2019]. Американський коледж акушерства і гінекології рекомендує проводити вакцинацію всім пацієнткам, які планують вагітність в сезон грипу (жовтень-травень) [Uyeki TM, 2019]. Вакцинація проводиться в II і в III триместрах вагітності. З огляду на дуже високу захворюваність і смертність вагітних при грипі під час пандемій, при загрозі пандемії грипу доцільна вакцинація на будь-якому терміні вагітності.

Вакцинація вагітних проти грипу рекомендована крім США в **низці** країн Європейського союзу [ ].

Вакцинопрофілактика грипу формує високий рівень серопротекції протягом понад 6 місяців після вакцинації, що забезпечує ефективний захист від вірусу на період вагітності і лактації, **суттєво** знижуючи частоту грипу. Вакцинація проти грипу в періоді гестації знижує захворюваність новонароджених **з** респіраторними інфекціями в перші 6 міс життя [ ].

Отже, аналіз **існуючих** даних літератури показав наступне. Інфекція грипу під час вагітності продовжує залишатися складною та клінічно важливою проблемою. Постійні зусилля щодо розуміння взаємодії матері, вірусу та імунної системи як системно, так і локально, **дають змогу** вдосконалити стратегії профілактики та лікування.



## Розділ 2

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота виконана **впродовж** 2017-2020 рр. на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Українського державного інституту репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика під керівництвом член-кор. НАМН України, д.м.н., проф. Камінського В.В., клінічна база – Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини (КМЦРПМ).

Робоча гіпотеза даного дослідження полягає в наступному: у вагітних на фоні грипу зростає частота плацентарної дисфункції, тому очікується, що розробка та клінічне застосування системи організаційних та профілактично-лікувально-реабілітаційних заходів після перенесеного грипу дозволить знизити частоту плацентарної дисфункції та інших акушерських і перинатальних ускладнень.

Критерії включення пацієнок у дослідження: вагітність після грипу, перенесеного у ранніх термінах дослідження.

Критерії невключення у досліджування: відмова пацієнтки від участі в дослідженні, вагітні з відомою тяжкою екстрагенітальною патологією, вагітність після допоміжних репродуктивних технологій; вагітні з іншою інфекційною патологією.

Критерії виключення досліджуваних із дослідження: відмова пацієнтки від продовження дослідження; **недо**тримання рекомендацій лікаря; неявка на контрольний візит.

План дослідження відповідає законодавству України, міжнародним етичним нормам і нормативним документам дослідних організацій, а також

схвалений комітетом з етики Національної медичної академії післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика МОЗ України.

Використані для обстеження жінок та новонароджених методи є безпечними, достатньо інформативними для об'єктивної оцінки функціонального стану різних органів і систем. Обстеження всіх пацієнтів проведено за однаковими методами та з використанням одних і тих же апаратів, що виключає вплив можливої помилки, характерної для будь-якого неінвазивного методу дослідження, **а також** на достовірність результатів обстеження.

Дослідження проводились з урахуванням стану новонароджених після народження (оцінка за Шкалою Апгар, фізичного розвитку, маси тіла), проявів дизадапційних синдромів.

Для виконання поставлених завдань розроблено дизайн дослідження, що включає 3 етапи (рис. 2.1, 2.3). Кожен з етапів завершувався узагальненням отриманої інформації, написанням розділів роботи, наукових статей, підготовкою виступів з доповідями для оприлюднення отриманих результатів, тощо.

I етап - Загально-клінічне обстеження вагітних (проспективне дослідження). У дослідження було включено 120 жінок, що переохворіли на грип у I триместрі вагітності (жінки з викиденем на тлі грипу, не включені в дослідження). Грип був підтверджений у 102 грип експрес-тестами або лабораторно, у 18 - виставлявся клінічно. У 102 досліджуваних для підтвердження використовували експрес-тести у (63 випадки) і ІФА (15 випадків), ПЛР (24 випадків). У 50 вагітних (контрольна група) вагітність не була ускладнена грипом чи ГРВІ.

**Наступне** спостереження за жінками (проспективне дослідження) показало, що у 68 (56,7 %) спостерігались ознаки фето-плацентарної дисфункції у різних термінах вагітності, для **аналізу виділено** 2 групи: основна – 68 пацієнок з фето-плацентарною дисфункцією, група порівняння – 52 вагітні без ознак фето-плацентарної недостатності.

Проводили дослідження особливостей перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонародженого, отримані дані заносили до спеціально створеної бази даних. Після занесення всіх даних здійснювався статистичний аналіз інформації, Визначалась частота плацентарної дисфункції та інших акушерських і перинатальних ускладнень, проводилось виділення потенційних факторів ризику плацентарної дисфункції на фоні грипу. Етап завершувався.

II етап - Роль порушень гомеостазу вагітної після перенесеного грипу у розвитку плацентарної дисфункції (комплексне дослідження).

Проводилось дослідження стану системи імунітету, системи гемостазу, стану гормональної регуляції, вітаміну Д, стану материнсько-плацентарно-плодового комплексу (УЗД з доплерометрією, кардіотокографія), мікробіоцинозу піхви. Отримана інформація заносилась до БД, проводився її статистичний аналіз і виділення додаткових потенційних факторів ризику плацентарної дисфункції.

III етап (заключний) – Розробка системи організаційних та патогенетично обґрунтованих профілактично-лікувально-реабілітаційних заходів на основі аналізу потенційно контрольованих ланок патогенезу.

**Здійснено оцінку** ефективності.

**Проводили** обстеження, виокремлюючи пацієнток з високим ризиком плацентарної дисфункції та **формуючи** методом рандомізації груп для оцінки ефективності запропонованого комплексу.

Для того щоб перевірити ефективність запропонованого комплексу заходів відібрано 80 вагітних жінок після грипу, перенесеного у ранніх термінах вагітності, з високим ризиком ФПН. Методом рандомізації пацієнтки були розділені 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 зрівняні за віком, паритетом вагітностей, акушерсько-

гінекологічними та соматичними захворюваннями, тяжкістю перенесеного грипу.

Проводились необхідні загальноклінічні і додаткові лабораторні та інструментальні дослідження, результати яких заносили до створеної бази даних (БД2) і проходили відповідний статистичний аналіз.



Рисунок 2.1 – Схема дизайну дослідження (I та II етап)



Рисунок 2.2 – Схема дизайну дослідження (III етап)

Здійснювалася оцінка ефективності рекомендованого комплексу за критеріями ефективності. Дослідження завершувалось узагальненням отриманої інформації, написанням розділів дисертації та її оформленням , друком наукових статей, виступами з доповідями, підготовкою до захисту.

Матеріалом імунологічного обстеження була периферична венозна кров.

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 з 10 % бичачою сироваткою в інкубаторі при 37 °С з 5 % CO<sub>2</sub> ("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 (NK) у співвідношенні клітина мішень - клітина ефектор 1:10 та 1:20. NK лізис 1:10 >30 %; NK лізис 1:20 >40 %.

В процесі дослідження було використано тест систем ТОВ «Вектор - Бест Україна» методом ІФА 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 (Німеччина).

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 **напів**автоматичному Helena С-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”.

Для кількісного визначення плацентарного фактора росту людини (PLGF) в зразках плазми крові використовувався імунохімічний метод з електрохемілюмінісцентною детекцією (ECLIA). Застосовували аналізатор і тест-систему Cobas 6000, Roche Diagnostics (Швейцарія). Принцип методу "bridging": проба пацієнта з антитілами пов'язаними з біотином та антитілами з рутенієм, після попереднього інкубування суміші додаються мікрочастинки, які були **запараманітичені**, обгорнуті стрептовідіном (тверда фаза). Після інкубування №2 реакційна суміш аспірується в **камеру для вимірювання**, а вільний кон'югат видаляється. **Наступним етапом було використання** струму для активації рутенію. Сигнал має бути згенерованим, що дозволить виявити комплекс антиген - антитіло, кількість світла прямо пропорційна кількості антигену в пробі.

Методом доплерографії визначали стан матково-плацентарно-плодового кровотоку. Ультразвукове і доплерометричне дослідження здійснювали за допомогою апарату «Philips HD 11 XE» (Австрія), в складі якого є блок пульсуючої хвилі, **що** має функцію кольорового доплеровського картирування. **Одночасно** проводився аналіз кривих швидкостей кровотоку з визначенням індексу резистентності, пульсаційного індексу та систоло-діастолічного відношення в спіральних артеріях, термінальних гілках артерії пуповини, артерії пуповини, маткових артеріях і в середній мозковій артерії плоду, розраховували також церебро-плацентарне відношення (ЦПВ) - співвідношення пульсаційних індексів середньої мозкової артерії плода та артерії пуповини, яке вважають незалежним маркером плацентарної дисфункції та гіпоксії плоду. Зниження ЦПВ <1 є



проявом компенсаторної централізації кровообігу з переважним кровопостачанням життєво важливих органів для досягнення оптимальної оксигенації мозку при прогресуючій гіпоксії.

Для оцінки стану плода записували кардіотокограму з використанням кардіомонітору фірми Philips Avalon FM20. Обчислювали такі показники: базальну частоту серцевих скорочень (БЧСС), амплітуду миттєвих осциляцій (АМО), кількість, амплітуду й тривалість акцелерацій, частоту й тривалість децелерацій. Обстеження за допомогою кардіотокографа проводили **впродовж** 30 хвилин через день, а за необхідності щоденно, починаючи з 32 тижня вагітності. З метою інтерпретації кардіотокограм використовувалась бальна система оцінки Fisher W.M.

З метою характеристики стану плода встановлювали його біофізичний профіль (БПП) за А.М.Vintzileos і співавт. (1983) [355], який є сумою балів п'яти параметрів життєдіяльності плоду: нестресовий тест (НСТ), дихальних рухів плода, рухів тіла та кінцівок плода, тонуусу плода й об'єму амніотичної рідини. Кожний компонент оцінюється від 0 до 2 балів. Загальна оцінка 7-10 балів свідчить про задовільний стан плоду, 5-6 балів — сумнівний тест, вимагає повторення, < 4 балів – патологічна оцінка БПП, необхідність повторення тесту або розродження.

Дослідження в об'ємі цитологічному та бактеріоскопічному проводились при фарбуванні за Папенгеймом та Папанікалау. Фарбування за Папанікалау пояснюється тим що при поліхромній методиці більш чітко проявляється поліхромазія та дегенеративні зміни епітелію при запальних процесах.

Гормональні кольпоцитологічні дослідження проводили за **традиційною** методикою. Мазки брали у 4-12 тижнів вагітності з верхньобічних склепінь піхви близько до шийки матки, переносили легкими мазками без розтирання на предметне скло, фіксували у суміші Нікіфорова, після чого фарбували поліхромним методом за Папанікалау в модифікації А.В.Руденко.

Гормональна кольпоцитологія **дає змогу** встановити загрозу переривання вагітності та проводити контроль гормональної терапії. При вагітності у жінок розрізняють сприятливі (лютеїноподібний, навікулярний, цитолітичний, прекорніфікаційний) та несприятливі (прекорніфікаційний, корніфікаційний) типи мазків.

Кольпоцитологія - дослідження виділень піхви для визначення гормонального фону. Метод заснований на впливі стероїдних гормонів яєчників на органи-мішені, до яких належить і епітелій піхви. В результаті цього впливу під час менструального циклу відбуваються циклічні зміни епітелію (вагінальні цикли), що характеризуються різним ступенем дозрівання епітеліальних клітин. Від стінок піхви відділяються три типи клітин:

- парабазальні - дрібні, з діаметром близько 15-25 мкм, з круглим ядром, що походять з нижнього (гермінативного) шару;
- проміжні - більші, з діаметром 25-30 мкм і везикулярним ядром з діаметром близько 9 мкм, що походять з середнього шару епітеліальних клітин піхви;
- поверхневі, найбільші, з діаметром близько 6 мкм, полігональної форми клітини, які можуть мати або везикулярне, або пікнотичне ядро (діаметр - менше 6 мкм).

В останньому випадку клітини відображають максимальний ступінь дозрівання вагінального епітелію, **який** спостерігається при підвищенні естрогенної насиченості організму.

Дослідження мікрофлори піхви вагітних **складалося** з мікроскопічного дослідження, бактеріологічного аналізу, який включав в себе посіви мікрофлори з **наступними** тестами для уточнення видового складу і кількісного визначення аеробної мікрофлори, додаткові тести (визначення рН вмісту піхви, амінний тест), клінічне обстеження. При співставленні отриманих результатів з використанням класифікації Кира (табл. 2.1) у підтвердження культурологічним дослідженням та клінічними **показникам**,

виділяли 4 типи стану біоценозу піхви: нормоценоз, умовний нормоценоз, помірний дисбіоз, виражений дисбіоз.

Таблиця 2.1 - Характеристика біоценозу піхви (доповнена класифікація Кіра Є.Ф., 1995)

Стан (тип) біоценозу	Характеристика ознак (мікроскопія та культуральне дослідження)	Нозологічні форми (клінічні прояви)
1. Нормоценоз	Домінування лактобактерій, відсутність грамнегативної мікрофлори, спор, міцелія, псевдогіфів, лейкоцитів, поодинокі чисті “епітеліальні” клітини	Типовий стан нормального біотопу піхви, відсутність скарг і клінічних проявів
2. Умовний нормоценоз (проміжний тип мазка за Кіра Є.Ф.)	Помірна або знижена кількість лактобактерій, наявність грампозитивних коків, грамнегативних паличок (підтверджено культурологічним дослідженням). Виявляються лейкоцити, моноцити, макрофаги, епітеліальні клітини,	Пограничний стан, поодинокі суб’єктивні скарги і рідко – незначні клінічні прояви
3. Помірний дисбіоз піхви (дисбіоз піхви за Кіра Є.Ф.)	Незначна кількість або повна відсутність лактобактерій, значна поліморфна грампозитивна і грамнегативна паличкова і кокова мікрофлора (підтверджено культурологічним дослідженням); наявність “ключових клітин”. Кількість	Бактеріальний вагіноз з клінічними проявами та позитивними тестами додаткових досліджень

	лейкоцитів варіабельна, відсутність або незавершеність фагоцитозу	
4. Виражений дисбіоз (запальний тип мазка за Кіра Є.Ф.)	Полімікробна картина мазка (підтверджено культурологічним дослідженням). Велика кількість лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин, виражений фагоцитоз При виявленні: гонококів, трихомонад міцелія, псевдофагів, спор	Вагініт зі значними клінічними проявами: <ul style="list-style-type: none"> <li>• неспецифічний вагініт</li> <li>• Гонорея</li> <li>• Трихомоноз</li> <li>• Мікотичний вагініт</li> </ul>

Ступінь порушень біоценозу кишківника оцінювали згідно методичним рекомендаціям «Диагностика и лечение дисбактериозов кишечника», М., 1991.

Кількісний аналіз мікрофлори вивчали шляхом посіву серійних розведень 1 см<sup>3</sup> матеріалу на поверхню твердих диференційно-діагностичних середовищ: жовточно-сольовий агар, кров'яний агар, середовище Сабуро для грибів, тіогликолеве середовище, середовище Ендо та Плоскірева. Для дослідження нормальної мікрофлори використовували середовище Блаурока (біфідумбактерії) та середовище MRS (лактобактерії).

До рекомендованого комплексу профілактичних заходів, залежно від виявлених порушень, включали:

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

2 – дипіридамола 75 мг на добу спочатку курсу - 4 тижні, а також при виявленні плацентарної дисфункції повторний курс у 28-32 тижні вагітності;

3 –прогестагени- при **виявленні** порушень гормональної функції плаценти –, згідно рекомендацій дідрогестерон по 10 мг 2 рази на добу до 20 тижнів вагітності при покращенні стану, нисхідна схема зменшення дози препарату;

4 – якщо були виявлені екстремально високі рівні НК-цитотоксичності, загрози звичного невиношування – внутрішньовенно імуноглобулін 25 мг двічі через дві доби в умовах стаціонару;

5 – вітамін D 400 МО протягом 1 місяця **залежно** від ступеню вираженості дефіциту доза та тривалість прийому можуть бути змінені;

6 – якщо констатований дисбіоз – патогенетичне лікування в залежності від збудників з **наступним** призначенням курсу пробіотиків.

Оцінка ефективності лікування проводилась за клінічним станом жінки, перебігом вагітності, пологів, післяпологового періоду, стану імунітету, гемостазу, фето-плацентарного комплексу, стану новонароджених.

В метод описової статистики кількісних **змін** було включено середню та стандартну похибку, міри центральної тенденції , тобто медіану (Med),особливого значення має інтерквартильний розмах [LQ; UQ] (при розподілі величини, який відрізняється від нормального). Категоріальні змінні ілюстровані як абсолютне число випадків у групі та частота у відсотках – n (%). Тестування відмінностей між незалежними вибірками в разі кількісних змінних здійснювали за допомогою t-критерія Стьюдента (нормальний розподіл), рангового критерію Манна-Уїтні (розподіл величини, відмінний від нормального), а в разі категоріальних змінних – за допомогою точного критерію Фішера. При проведенні статистичного аналізу розраховували рівень значущості (p), критичним вважали рівень 0,05.

### Розділ 3

## ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ НАСЛІДКИ ПІСЛЯ ГРИПУ, ПЕРЕНЕСЕНОГО У І ТРИМЕСТРІ

120 жінок, що перехворіли на грип у І триместрі вагітності (жінки, у яких стався викидень на тлі грипу, не включались в дослідження). У 102 грип був підтверджений експрес-тестами або лабораторно, у 18 діагноз виставлявся клінічно. Для підтвердження використовували експрес-тести у (63 випадках), імуноферментний аналіз (15 випадків), ПЛР (24 випадків). 50 жінок з вагітність яких не була ускладнена грипом чи ГРВІ (контрольна група).

Із 120 жінок, що захворіли на грип, 6 (5,0 %) були вакциновані від грипу за 1-3 місяці до початку захворювання, у всіх цих пацієнток грип пройшов у легкій формі без ускладнень, незначні ознаки ФПН спостерігали лише в однієї з них. Наступне спостереження за жінками (проспективне дослідження) показало, що у 68 (56,7 %) спостерігались ознаки фето-плацентарної дисфункції у різних термінах вагітності, для аналізу виділено 2 групи: основна – 68 пацієнток з фето-плацентарною дисфункцією, група порівняння – 52 вагітні без ознак фето-плацентарної недостатності.

У 25 пацієнток основної групи і 10 – групи порівняння за клінічними ознаками або експрес-тестами захворювання спостерігалось до 8 тижнів, у 43 та 52 відповідно з 8 по 13 тиждень.

Захворювання на грип у всіх пацієнток мало типовий клінічний перебіг. У всіх випадках початок хвороби був раптовий з швидким наростанням симптомів, з катаральними та інтоксикаційними проявами (табл. 1). Тяжкий перебіг грипу спостерігали в основній групі майже в 3 рази частіше, ніж у групі порівняння (42,6 % проти 15,4 %,  $p < 0,05$ ). Лихоманка (температура вища  $38^{\circ}\text{C}$ ) спостерігалась майже у всіх пацієнток, які пізніше мали ознаки плацентарної недостатності, та у більшості жінок групи порівняння (95,6 проти 67,8 % відповідно,  $p < 0,05$ ), одночасно у 61,7 % жінок основної групи висока температура трималась 4-6 діб, тоді як у групи порівняння таких було лише 11,5 % ( $p < 0,05$ ). Суттєво вищою була і частота інших клінічних проявів грипу, серед яких найчастішими були головний біль (82,4 проти 65,4 %,  $p < 0,05$ ), арталгії та міалгії (63,2 проти 48,1,  $p < 0,05$ ). У 2,5 рази частіше спостерігалось утруднення дихання (57,4 проти 23,1 %,  $p < 0,05$ ), майже в три геморагічні прояви (носові кровотечі, геморагічні висипи), більш, ніж у 2 рази - диспептичні розлади (тошнота, блювота, діарея).

### Характеристика клінічного перебігу грипу у обстежених вагітних

Клінічна ознака	Група обстежених			
	Основна група, n = 68		Група порівняння, n = 52	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Температура тіла 38°C і вища	65	95,6*	35	67,3
Ломота суглобів, м'язевий біль	43	63,2*	25	48,1
Слабкість	61	89,7	41	78,8
Біль при рухах очей	18	26,5	9	17,3
Головний біль	56	82,4*	34	65,4
Першіння або біль в горлі	42	61,8	31	59,6
Сухий кашель	56	82,4	37	71,2
Утруднення дихання/задишка	39	57,4*	12	23,1
Нежить	31	45,6	28	53,8
Геморагічні прояви	19	27,9*	5	9,6
Симптоми з боку ШКТ	12	17,6*	4	7,7
Тяжкий перебіг	29	42,6*	8	15,4

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

Тяжкий перебіг грипу супроводжувався ускладненнями, серед яких найчастіше **констатовано** бронхіт (25,0 % в основній групі проти 9,3 % у групі порівняння,  $p < 0,05$ ). Висока частота такого важкого ускладнення як пневмонія (17,6 проти 5,7 %,  $p < 0,05$ ), з такою ж частотою в основній групі зустрічались гайморити та фронтити (17,6 % проти 7,7 %,  $p < 0,05$ ). **Потребує уваги** той факт, що у 6 (8,8 %) вагітних основної групи та 1 (1,9 %) жінки групи порівняння **спостерігали** ультразвукові ознаки міокардиту ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2

### Ускладнення грипу у обстежених вагітних

Ускладнення	Група обстежених			
	Основна група, n = 68		Група порівняння, n = 52	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Бронхіт	17	25,0*	5	9,6
Гайморит/фронтит	12	17,6*	4	7,7
Отит	4	5,9	1	1,9
Пневмонія	12	17,6*	3	5,7
Міокардит	6	8,8*	1	1,9
Ускладнення з боку сечовидільної системи	2	2,9	-	-

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

Аналіз розподілу обстежених вагітних за віком показав, що серед 120 жінок, які перехворіли на грип, частка пацієнток старшого віку (більше 30 років) виявилась майже в 2 рази більшою за відповідну частку в контрольній групі (39,2 % проти 20,0 %, відповідно,  $p < 0,05$ ). Встановлені також розбіжності у віковій структурі вагітних після перенесеного грипу залежно від наявності плацентарної дисфункції (табл. 3). Якщо розподіл у групі порівняння не відрізнявся від контрольної групи, то у основній групі суттєво більша частка жінок старших вікових категорій (старше 30 років): 55,9 % проти 17,3 % та 20,0 % серед вагітних групи порівняння та контрольної групи відповідно ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 3

Розподіл за віком обстежених вагітних

Вік	Група обстежених					
	Основна група, n = 68		Група порівняння, n = 52		Контрольна група, n = 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
До 20	2	2,9*	5	9,6	6	12,0
20 – 30	28	41,2*#	38	73,1	34	68,0
30 – 40	32	47,1*#	9	17,3	9	18,0
Більше 40	6	8,8	-	-	1	2,0

Примітка. \* - різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

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

За даними літературних джерел відомо, що в тяжкості перебігу грипу, і у виникненні плацентарної недостатності суттєву роль відіграє наявність соматичної патології. Аналіз анамнестичних даних встановив вищу частоту екстрагенітальної патології у вагітних, які захворіли на грип, переважно за рахунок групи жінок, у яких пізніше виникла плацентарна патологія (табл. 4) Якщо показники пацієнток групи порівняння були подібні до значень в контрольній групі, то основна група вирізняється чіткою тенденцією до зростання екстрагенітальної захворюваності. Суттєвим фактором була наявність ожиріння (42,6 % проти 26,9 % та 18,0 % у групі порівняння та контрольній групі,  $p < 0,05$ ). Вищою виявилась частка жінок з патологією серцево-судинної системи (16,2 % проти 5,8 % та 2,0 %,  $p < 0,05$ ) та вегето-судинною дистонією (26,5 % проти 9,6 % та 8,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Можна також наголосити на суттєво вищій відносно групи контролю частоті алергій (16,2 % проти 6,0 %,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 4



Екстрагенітальна патологія обстежених вагітних

Захворювання	Група обстежених					
	Основна група, n = 68		Група порівняння, n = 52		Контрольна група, n = 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Серцево-судинної системи	11	16,2*#	3	5,8	1	2,0
Вегето-судинна дистонія	18	26,5*#	5	9,6	4	8,0
Дихальної системи	12	17,6	7	13,5	4	8,0
Сечовидільної системи	14	20,6	8	15,4	5	10,0
ШКТ	11	16,2	8	15,4	6	12,0
Ожиріння	29	42,6*#	14	26,9	9	18,0
Патологія щитовидної залози	5	7,4	2	3,8	1	2,0
Алергія	11	16,2*	5	9,6	3	6,0

Примітка. \* - різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

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

Виявлено також відмінності між групами вагітних за інфекційним анамнезом (табл. 5). Біля половини жінок, що захворіли на грип, вказували на часті ГРВІ, у основній групі таких було 61,8 %, у групі порівняння – 42,3 % ( $p < 0,05$ ), а в контрольній групі – лише 14,0 % ( $p < 0,05$  в обох випадках). Майже чверть (23,5 %) вагітних основної групи перенесла запальні гінекологічні захворювання (проти 11,5 % та 4,0 %,  $p < 0,05$ ), кожна 10 (10,3 %) – інфекційну патологію сечовидільної системи.

Таблиця 5

Інфекційний анамнез обстежених вагітних

Захворювання	Група обстежених					
	Основна група, n = 68		Група порівняння, n = 52		Контрольна група, n = 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Часті ГРВІ	42	61,8*#	22	42,3*	7	14,0
Запальна гінекологічна патологія	16	23,5*#	6	11,5	2	4,0
Запальні захворювання сечовидільної системи	7	10,3	3	5,8	2	4,0

Примітка. \* - різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

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

Жінки, які перехворіли на грип у I триместрі вагітності і яка пізніше ускладнилась плацентарною дисфункцією, характеризувались ускладненим акушерсько-гінекологічним анамнезом (табл. 6). У 2 рази вищою відносно інших груп виявилась частота порушень менструальної функції (17,6 % проти 7,7 % і 6,0 % у групі порівняння та контролі,  $p < 0,05$ ) та іншої гінекологічної патології. Паритет вагітностей не мав суттєвих відмінностей у групах обстежених. В анамнезі жінок основної групи суттєво вища частота викиднів та завмерлих вагітностей (16,2 % проти 5,8 % та 4,0 % у жінок групи порівняння та контрольної групи,  $p < 0,05$ ), а також загрози переривання вагітності чи передчасних пологів. Акушерський анамнез ускладнений плацентарною дисфункцією мала кожна п'ята жінка основної групи (22,1 % проти 7,7 та 8,0 % у групі порівняння та контрольній,  $p < 0,05$ ). Передчасні пологи були майже у 2 рази частішими, ніж у групі порівняння, проте ця різниця не була суттєва.

Таблиця 6

Акушерсько-гінекологічний анамнез обстежених вагітних

Показник	Група обстежених					
	Основна група, n = 68		Група порівняння, n = 52		Контрольна група, n = 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Порушення менструальної функції	12	17,6*#	4	7,7	3	6,0
Інша гінекологічна патологія	10	14,7	3	5,8	3	6,0
Перша вагітність	39	57,4	27	51,9	24	56,0
Перші пологи	50	73,5	31	59,6	33	66,0
Аборти медичні	8	11,8	3	5,8	4	8,0
Викидні, завмерлі вагітності	11	16,2*#	3	5,8	2	4,0
Загроза переривання вагітності /передчасних пологів	13	19,1*	5	9,6	3	6,0
Плацентарна недостатність	12	17,6*#	4	7,7	4	8,0
Передчасні пологи	5	7,4	2	3,8	2	4,0

Примітка. \* - різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

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

При теперішній вагітності у жінок, що перенесли грип на ранніх термінах гестації у 11-14 тижнів вагітності спостерігали ознаки порушення

функції плаценти: зниження гормональних показників в крові, плацентарного фактора росту та порушення кровотоку – підвищення РІ маткових артерій (табл. 7).

Таблиця 7

Ознаки порушення функції плаценти обстежених вагітних

Показник	Група обстежених		
	Основна група, n = 68	Група порівняння, n = 52	Контрольна група, n = 50
Прогестерон, нмоль/л	83,21±3,67*#	93,7±4,12	98,5±3,79
Естрадіол, нмоль/л	7,72±0,18*#	8,84±0,18	8,92±0,16
PlGF, пг/мл	87,3±9,3*#	129,6±7,8	126±10,1
РІ маткових артерій	2,54 ±0,31*#	1,70 ±0,30	1,62±0,34

Примітка. \* - різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи (p<0,05).

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

Плацентарна дисфункція у жінок, що перехворіли на грип у ранніх термінах гестації, **зумовила** суттєво вищу **частоту** інших ускладнень як I, так і II половини вагітності (табл. 8), окрім раннього гестозу та анемії вагітних. Так, загроза переривання вагітності **зафіксована** більш, ніж у половині (57,4 %) випадків, загроза передчасних пологів – у 39,7 % жінок. Найчастіше плацентарна дисфункція асоціювалась з дистресом плода (76,5 % проти 13,5 % та 8,0 % у групі порівняння та контролі, p<0,05) та затримкою його росту 54,4 % проти 3,8 % та 4,0 % відповідно, p<0,05). У третини (32,4 %) жінок основної групи та 13,5 % групи порівняння **була присутня** преєклампсія (проти 4,0 % у контрольній групі (p<0,05 в обох випадках), причому тяжкий перебіг преєклампсії не спостерігали у контролі, а жінок після перенесеного грипу спостерігався у 8,8 % та 1,9 % при плацентарній дисфункції і без (p<0,05). **Розглянуто** **суттєво вищу частоту** багатоводдя (17,6 %) , так і маловоддя (10,3 %).

Таблиця 8

Перебіг вагітності у обстежених жінок

Показник	Група обстежених					
	Основна група, n = 68		Група порівняння, n = 52		Контрольна група, n = 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Ранній гестоз	8	11,8	3	5,8	4	8,0
Загроза переривання вагітності	39	57,4*#	8	15,4	5	10,0

Анемія	20	29,4	10	19,2	28	14,0
Загроза передчасних пологів	27	39,7*#	5	9,6	3	6,0
Дистрес плода	52	76,5*#	7	13,5	4	8,0
ЗРП	37	54,4*#	2	3,8	2	4,0
Прееклампсія	22	32,4*#	7	13,5*	2	4,0
• помірна	16	23,5*#	6	11,5	2	4,0
• тяжка	6	8,8*#	1	1,9	-	-
Маловоддя	7	10,3*#	1	1,9	1	2,0
Багатоводдя	12	17,6*#	3	5,8	2	4,0

Примітка. \* - різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

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

Результати доплерометрії у 32-34 тижні вагітності вказують на суттєві порушення материнсько-плацентарно-плодового кровотоку у жінок основної групи. Так, **спостерігали** порушення внутрішньо-плацентарного кровотоку: **суттєве** підвищення судинної резистентності в спіральних артеріях (ПІ склав  $0,54 \pm 0,03$  проти  $0,44 \pm 0,02$  та  $0,42 \pm 0,02$  у жінок групи порівняння та контрольної групи відповідно,  $p < 0,05$ ). Патологічні зміни плодово-плацентарного кровотоку діагностовано у 14 (20,5 %) вагітних з появою у деяких випадках нульового або від'ємного кровотоку в фазі ранньої діастолі в артерії пуповини. У артерії пуповини спостерігалось підвищення ПІ та СДВ. Зниження ПІ в середній мозковій артерії плоду ( $1,31 \pm 0,07$  проти  $1,50 \pm 0,06$  та  $1,55 \pm 0,06$ ,  $p < 0,05$ ) та, відповідно, ЦПВ ( $1,14 \pm 0,21$  проти  $1,81 \pm 0,19$  та  $1,96 \pm 0,16$  відповідно,  $p < 0,05$ ) вказує на централізацію кровотоку плода у відповідь на гіпоксію.

На погіршення стану плоду в основній групі вказували результати кардіотокограми, оцінка БПП ( $6,69 \pm 0,30$  проти  $8,71 \pm 0,28$  та  $9,74 \pm 0,25$  балу у жінок групи порівняння та контрольної групи,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.9

Показники материнсько-плацентарно-плодового кровотоку в 32-34 тижні вагітності після перенесеного грипу

Показник кровотоку	Група пацієнток		
	Основна група, n = 68	Група порівняння, n = 52	Контрольна група, n = 50
<b>в спіральних артеріях</b>			
СДВ	$1,54 \pm 0,03$	$1,48 \pm 0,03$	$1,47 \pm 0,04$
ПІ	$0,54 \pm 0,03$ *#	$0,44 \pm 0,03$	$0,42 \pm 0,02$

ІР	0,36±0,03	0,35±0,04	0,36±0,03
<b>в термінальних гілках артерії пуповини</b>			
СДВ	2,8±0,24*	2,36±0,20	2,14±0,19
ПІ	0,99±0,02*#	0,84±0,04	0,82±0,06
ІР	0,63±0,04	0,60±0,05	0,53±0,06
<b>в артерії пуповини</b>			
СДВ	4,20±0,15*#	3,45±0,14	3,14±0,11
ПІ	1,39±0,06*#	1,20±0,05	1,18±0,06
ІР	0,76±0,06*	0,61±0,09	0,59±0,06
<b>в маткових артеріях</b>			
СДВ	2,35±0,10	2,25±0,12	2,14±0,13
ПІ	0,95±0,11	0,78±0,12	0,72±0,09
ІР	0,56±0,06	0,52±0,07	0,51±0,06
<b>в середній мозковій артерії плоду</b>			
СДВ	4,05±0,22	4,37±0,34	4,61±0,36
ПІ	1,31±0,07*#	1,50±0,06	1,55±0,06
ІР	0,72±0,08	0,75±0,06	0,77±0,07
ЦПВ	1,14±0,21*#	1,81±0,19	1,96±0,16

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

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

Аналіз кардіотокограми згідно критеріїв Dawes/Redman виявив рівень показника короткої варіабельності (STV) вище 4,0 (відсутність ацидемії плода) у 36 (52,9 %) пацієток основної проти 40 (76,9 %) та 47 (94,0 %) жінок групи порівняння та контрольної групи. **Одночасно** критичні значення STV нижче 2,5 зафіксовано лише в основній групі у 3 (4,4 %) вагітних.

У жінок з плацентарною недостатністю після грипу у І триместрі пологи проходили з ускладненнями (табл. 3.10) і проводились відповідно до акушерської ситуації. Висока частота ускладнень вагітності **зумовила** розродження шляхом кесаревого розтину **більше**, ніж у третини пацієток цієї групи (35,3 % проти 15,4% та 12,0 % у групі порівняння та контрольній групі,  $p < 0,05$ ). Передчасними були пологи у 17,6 % жінок (7,7 % та 4,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ). **Спостерігали** також передчасний вплив навколоплодових вод (17,6 %) та патологічну крововтрату ( $> 0,5$  % маси тіла) в пологах (16,2 %). Майже у половині випадків спостерігався дистрес **плоду** в пологах (48,5 % проти 9,6% та 8,0 % у групі порівняння та контрольній групі,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.10

## Перебіг пологів у обстежених жінок

Показник	Група обстежених					
	Основна група, n = 68		Група порівняння, n = 52		Контрольна група, n = 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Кесарів розтин	24	35,3*#	8	15,4	6	12,0
Передчасні пологи	12	17,6*#	4	7,7	2	4,0
Передчасний вилив навколоплодових вод	14	20,6*	6	11,5	3	6,0
Тривалість безводного проміжку більше 8 годин	8	11,8	3	5,8	2	4,0
Патологічний прелімінарний період	12	17,6#	4	7,7	4	8,0
Слабкість пологової діяльності	8	11,8	4	7,7	3	6,0
Швидкі (стрімкі) пологи	7	10,3	3	5,8	2	4,0
Дистрес плоду в пологах	33	48,5*#	5	9,6	4	8,0
Патологічна крововтрата	11	16,2*#	2	3,8	1	2,0

Примітка. \* - різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

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

Спостереження за породіллями **стало підставою бачити тенденцію** до порушень післяпологового періоду (табл. 3.11), частота яких перевищувала показники групи порівняння та контрольної групи у 2-3 рази. **Суттєво** вищою відносно контролю виявилась частота порушень інволюції матки (14,7 % проти 4,0 %,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 3.11

## Перебіг післяпологового періоду у обстежених жінок

Показник	Група обстежених					
	Основна група, n = 68		Група порівняння, n = 52		Контрольна група, n = 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Порушення інволюції матки	10	14,7*	3	5,8	8	4,0
Порушення лактації	7	10,3	4	7,7	3	6,0
Гнійно-септичні ускладнення	5	7,4	1	1,9	1	2,0
Пізня кровотеча	5	7,4	2	3,8	1	2,0

Примітка. \* - різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Всі обстежені жінки народили живих дітей, проте у матерів з плацентарною дисфункцією частіше виявлялись порушення стану новонароджених. Так, асфіксія при народженні (рис.1) **спостерігалася** майже у половини (45,6 %) дітей від матерів основної групи (проти 19,2 % та 8,0 % дітей від матерів групи порівняння та контрольної групи,  $p < 0,05$ ), **доречі** тяжка асфіксія діагностувалась у 2 рази частіше відносно дітей жінок групи порівняння.

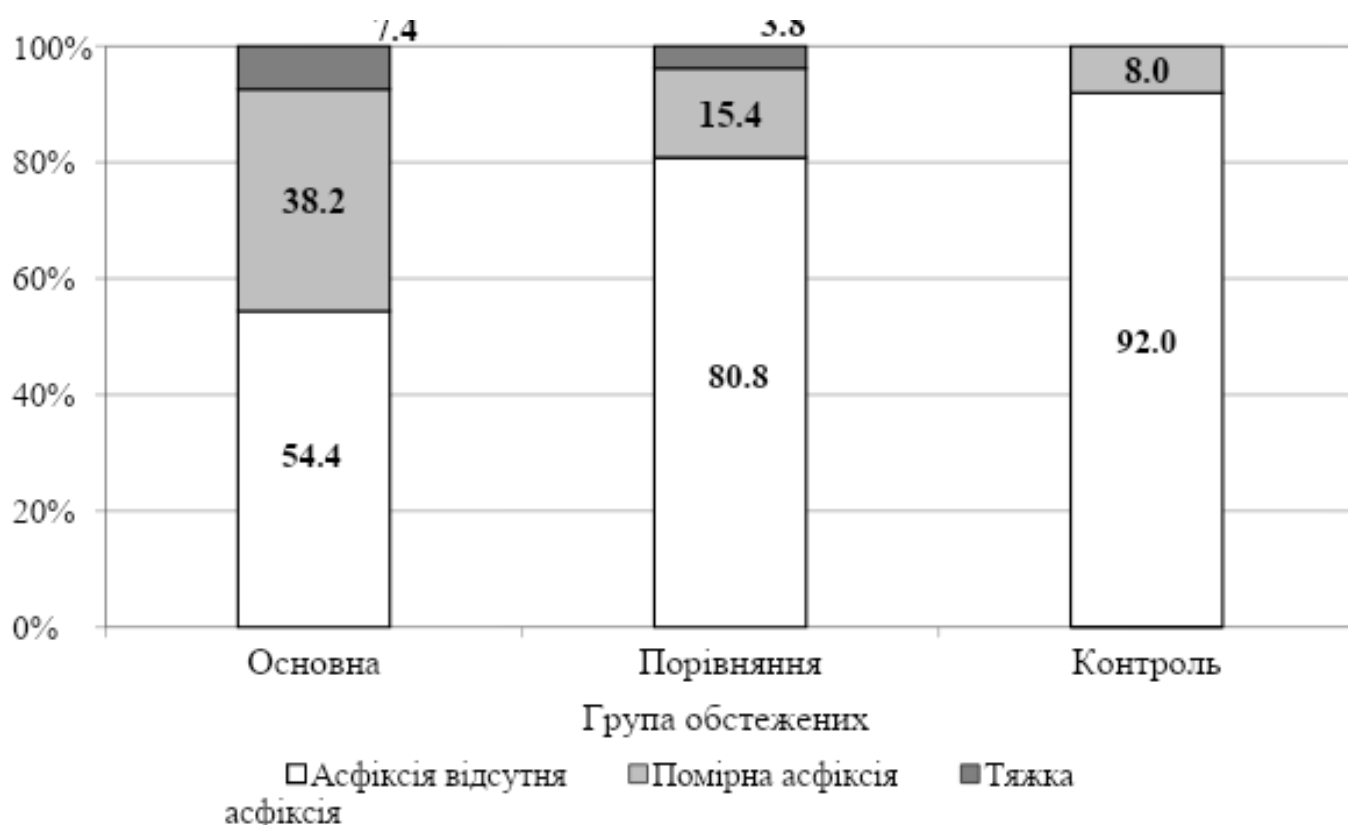


Рисунок 1 – Розподіл дітей по групах за станом при народженні, %

Як видно з даних у таблиці 3.12, недоношеними були 17,6 % новонароджених основної групи проти 3,8 % та 2,0 % дітей групи порівняння та контролю ( $p < 0,05$ ), гіпотрофія діагностована у 22,1 % проти 5,8 % та 6,0 % ( $p < 0,05$ ), втрата маси тіла більше 10 % **спостерігалася** у 20,6 % проти 3,8 % та 2,0 % відповідно ( $p < 0,05$ ). У половини (51,5 %) дітей від матерів основної групи спостерігались різні дизадаптаційні синдроми, найчастішими серед яких були неврологічні порушення (32,4 % проти 11,5 % та 6,0 %,  $p < 0,05$ ) та дихальні розлади (27,9 % проти 7,7 % та 2,0 %,  $p < 0,05$ ), що у 3 (4,4 %) дітей було **наслідком** вродженої пневмонії, що виникла на тлі загострення хронічної інфекційної патології у матері.

Таблиця 3.12

Стан новонароджених та ускладнення періоду ранньої неонатальної адаптації

Показник	Група обстежених					
	Основна група, n = 68		Група порівняння, n = 52		Контрольна група, n = 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Недоношеність	12	17,6*#	2	3,8	1	2,0
Гіпотрофія	15	22,1*#	3	5,8	3	6,0
Втрата маси тіла більше 10%	14	20,6*#	2	3,8	1	2,0
Порушення періоду адаптації:	35	51,5*#	8	15,4	4	8,0
• СДР;	19	27,9*#	4	7,7	1	2,0
• неврологічні порушення;	22	32,4*#	6	11,5	3	6,0
• гіпоглікемічний синдром;	5	7,4	1	1,9	1	2,0
• гастроінтестинальний синдром;	17	25,0*#	5	9,6	3	6,0
• порушення терморегуляції;	5	7,4	2	3,8	1	2,0
• жовтяниця;	18	26,5*	8	15,4	1	8,0
• геморагічний синдром	8	11,8*	3	5,8	1	2,0

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

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

Таким чином, із 120 жінок, що переохворіли на грип у I триместрі вагітності у 68 (56,7 %) **надалі** спостерігались ознаки фето-плацентарної дисфункції.

Проведений аналіз особливостей анамнезу, перебігу грипу, вагітності та пологів, стану новонароджених у жінок, що перенесли грип у ранніх термінах вагітності, яка ускладнилась фето-плацентарною дисфункцією, показав наступне.

У 3 рази частіше, ніж у жінок без проявів фетоплацентарної недостатності (42,6 % проти 15,4 %,  $p < 0,05$ ) **спостерігали** тяжкий перебіг грипу, що супроводжувався вищою частотою клінічних проявів, зокрема майже у всіх пацієток (95,6 % проти 67,3 %,  $p < 0,05$ ) температура тіла піднімалась до **38,0**°C і вище та у 61,7 % (проти 11,5 %,  $p < 0,05$ ), жінок трималась **впродовж** 4-6 днів, що може бути фактором виникнення фето-плацентарної недостатності.

Тяжкий перебіг грипу супроводжувався ускладненнями, серед яких найчастіше **діагностували** бронхіт (25,0 % проти 9,3 %,  $p < 0,05$ ), пневмонію (17,6 % проти 5,7 %,  $p < 0,05$ ), гайморити та фронтити (17,6 % проти 7,7 %,  $p < 0,05$ ).



У основній групі суттєво більша частка жінок старших вікових категорій (старші 30 років): 55,9 % проти 17,3 % серед вагітних групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

Аналіз анамнестичних даних встановив вищу частоту екстрагенітальної патології у вагітних, що захворіли на грип, переважно за рахунок групи жінок, у яких пізніше виникла плацентарна патологія. Суттєвим фактором була наявність ожиріння (42,6 % проти 26,9 % у групі порівняння,  $p < 0,05$ ). Суттєво вищою виявилась частка жінок з патологією серцево-судинної системи (16,2 % проти 5,8 %,  $p < 0,05$ ) та вегето-судинною дистонією (26,5 % проти 9,6 %,  $p < 0,05$ ). Можна також вказати на суттєво вищу відносно групи контролю частоту алергій (16,2 % проти 6,0 %,  $p < 0,05$ ).

Біля половини жінок, які захворіли на грип, вказували на часті ГРВІ в анамнезі, у основній групі таких було 61,8 %, у групі порівняння – 42,3 % ( $p < 0,05$ ). Майже чверть (23,5 %) вагітних основної групи перенесла запальні гінекологічні захворювання (проти 11,5 % %,  $p < 0,05$ ), кожна 10-та (10,3 %) – інфекційну патологію сечовидільної системи.

Жінки, які перехворіли на грип у I триместрі вагітності, яка пізніше ускладнилась плацентарною дисфункцією, характеризувались ускладненим акушерсько-гінекологічним анамнезом. У 2 рази вищою виявилась частота порушень менструальної функції (17,6 % проти 7,7 % і 6,0 % у групі порівняння та контрольній,  $p < 0,05$ ), суттєво вища частота викиднів та завмерлих вагітностей в анамнезі (16,2 % проти 5,8 %,  $p < 0,05$ ), а також загрози переривання вагітності чи передчасних пологів. Акушерський анамнез ускладнений плацентарною дисфункцією мала кожна п'ята жінка основної групи (22,1 % проти 7,7,  $p < 0,05$ ). Передчасні пологи були майже у 2 рази частіше, ніж у групі порівняння.

Вже з 11-14 тижнів вагітності після перенесеного грипу у жінок з діагностованою плацентарною дисфункцією спостерігали ознаки порушення функції плаценти: зниження гормональних показників в крові (прогестерону та естрадіолу), плацентарного фактору росту ( $87,3 \pm 9,3$  проти  $129,6 \pm 7,8$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) та порушення кровотоку – підвищення РІ маткових артерій до  $2,54 \pm 0,31$  проти  $1,70 \pm 0,30$  ( $p < 0,05$ ). У 32-34 тижні патологічні зміни плодово-плацентарного кровотоку діагностовано у 20,5 % вагітних з появою у деяких випадках нульового або від'ємного кровотоку в фазу ранньої діастолі в артерії пуповини. Зниження ПІ в середній мозковій артерії плоду ( $1,31 \pm 0,07$  проти  $1,50 \pm 0,06$ ,  $p < 0,05$ ) та, відповідно, ЦПВ ( $1,14 \pm 0,21$  проти  $1,81 \pm 0,19$ ,  $p < 0,05$ ) вказує на централізацію кровотоку плода у відповідь на гіпоксію. На погіршення стану плоду вказує також нижча оцінка БПП ( $6,69 \pm 0,30$  проти  $8,71 \pm 0,28$ ,  $p < 0,05$ ) та показник короткої варіабельності (STV) нижче 4,0 у 47,1 % пацієток проти 23,1 % ( $p < 0,05$ ).

Плацентарна дисфункція зумовила суттєво вищу частоту і інших ускладнень як I, так і II половини вагітності. Так, загроза переривання вагітності була присутня більше, ніж у половині (57,4 %) випадків, загроза передчасних пологів – у 39,7 % жінок. Найчастіше плацентарна дисфункція асоціювалась з дистресом плода (76,5 % проти 13,5 %,  $p < 0,05$ ) та затримкою

його росту 54,4 % проти 3,8 %,  $p < 0,05$ ). У третини (32,4% проти 13,5 %,  $p < 0,05$ ) спостерігалася преєклампсія, а тяжкий перебіг преєклампсії спостерігався у 8,8 % проти 1,9 % ( $p < 0,05$ ). Спостерігалася суттєво вища частота як багатоводдя (17,6 %) , так і маловоддя (10,3 %).

Висока частота ускладнень вагітності зумовила розродження шляхом кесаревого розтину більше, ніж у третини пацієток цієї групи (35,3 % проти 15,4%,  $p < 0,05$ ). Передчасними були пологи у 17,6 % жінок проти 7,7 % ( $p < 0,05$ ). Спостерігали також передчасний вилив навколоплодових вод (17,6 %) та патологічну крововтрату в пологах (16,2 %). Майже у половині випадків спостерігався дистрес плода в пологах (48,5 % проти 9,6%,  $p < 0,05$ ). У післяпологовому періоді у 14,7 % жінок були порушення інволюції матки (проти 5,8 %).

Плацентарна дисфункція у матері, дистрес плода, недоношеність (17,6 %) та гіпотрофія (22,1 %) стали причиною високої частоти асфіксії при народженні (45,6 % проти 19,2 %,  $p < 0,05$ ), доречі тяжка асфіксія діагностувалась у 2 рази частіше. У половини (51,5 %) дітей від матерів основної групи спостерігались різні дизадаптаційні синдроми, найчастішими серед яких були неврологічні порушення (32,4 % проти 11,5 %,  $p < 0,05$ ), дихальні розлади (27,9 % проти 7,7 %,  $p < 0,05$ ), що у 3 (4,4 %) дітей було зумовлено вродженою пневмонією, що виникла на тлі загострення хронічної інфекційної патології у матері.

Отже, 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 та інших акушерських та перинатальних ускладнень і потребує більш детального дослідження для визначення факторів ризику та розробки тактики ведення такої категорії вагітних.

## Розділ 4

# ГОМЕОСТАЗ ЖІНКИ ПІСЛЯ ГРИПУ НА РАННІХ ТЕРМІНАХ ВАГІТНОСТІ

Для успішної вагітності необхідний оптимально налаштований і добре регульований баланс між активацією імунітету та ембріональною толерантністю до антигенів. Оскільки плід є напівалогенним, імунна система матері повинна проявляти толерантність до плода, зберігаючи при цьому можливість захисту від інфекції. Материнсько-плодовий інтерфейс складається з різних імунних клітин, таких як клітини природних кілерів (NK), децидуальні клітини природних кілерів (dNK), макрофаги, Т-клітини, дендритні клітини, В-клітини та інше. Взаємодія між імунними клітинами, децидуальними, стромальними клітинами та трофобластами становить широку мережу клітинних зв'язків. Природні кілери NK-лімфоцити відіграють ключову роль у цих процесах.

Клітинний імунологічний дисбаланс **може стати причиною негативних** наслідків вагітності, таких як звичне невиношування, прееклампсія, передчасні пологи, затримка росту плода та вроджене інфікування. Динамічні зміни в імунних клітинах на материнсько-плодовому інтерфейсі чітко не визначені [Seshadri S, Sunkara SK 2014].

У людини типовим фенотипом NK-клітин є CD3-CD56 +, який розподіляють в різні фенотипи периферичної крові. Приблизно 90% клітин периферичної крові NK (pbNK) мають CD56dimCD16 + поверхневий фенотип, який становить цитотоксичні NK-клітини, а решта 10% мають фенотип CD56brightCD16-, що представляє собою NK-клітини, що продукують цитокіни, але виявляють слабку цитотоксичність [Le Bouteiller P, Bensussan A. 2017 Faas MM, de Vos P. 2017].

Найбільша кількість dNK у I триместрі, а потім поступово зменшується з 16-20 тижнів [Bulmer JN 2010]. Існує три теорії походження dNK-клітин: це перехід пулу pbNK до матки [Carlino C 2008]; 2) деякі клітини-попередники dNK можуть дозріти з NK ендометріальних клітин у відповідь на фактори, пов'язані з вагітністю, такі як IL-15 або прогестерон [Faas MM 2017]; 3) що клітини dNK можуть безпосередньо диференціюватися від гемопоетичних попередників у децидуї [Vassa P 2011].

А.Е. Веєр [1996] вперше було показав, що пацієнтки з підвищеним навіть в фізіологічних межах рівнем NK-клітин мають вищий ризик самовільного переривання вагітності відносно жінок з нижчим рівнем. Деякі автори [Chernyshov V.P., Dons'koі V.V 2014] у клінічних дослідженнях не підтвердили цю гіпотезу, що вітчизняні дослідники пояснили важливістю не лише підвищення кількості NK-клітин, а так званою акцентуацією імунної системи, тобто сполученням декількох факторів, серед яких NK-цитотоксичність, експресія активаційних маркерів CD69, HLA-DR на Т- та NK-клітинах, експресія KIR-рецепторів (рецептори пригнічення цитотоксичності), кількості регуляторних Т-клітин, продукції  $\gamma$ -інтерферона та фактора некрозу пухлин  $\alpha$  [Winger E.E. 2011].

На думку авторів при повторних вагітностях формується «тренована» (з пам'ятю) dNK-клітина, яка відповідальна за збільшення продукції IFN- $\gamma$  та VEGF при активації [Gamliel M, Goldman-Wohl D ].

Посилення активності NK-клітин на початку вагітності пояснюють прозапальним фенотипом вагітності (зокрема змінами цитокинового профілю), батьківськими антигенами плода, гормональними змінами [ Kourtis AP, Read JS 2014 Gars ML, Le Gars M, 2016 Soudja SM, Ruiz AL 2012 Arruvito L, Giulianelli S 2008 ].

Епідемії та пандемії грипу та грипозподібних вірусних інфекцій останніх двох десятиліть продемонстрували, що вагітні жінки значно частіше потерпають від несприятливих наслідків цих інфекцій та мають вищу летальність, ніж загальна популяція. Тобто, визначення механізмів, що сприяють цим процесам, є актуальною науковою проблемою [Le Gars M, Seiler C 2019].

При зараженні грипом NK в легенях одна із перших ліній захисту (Carlin LE, Nemann EA 2018). Хоч NK-клітини зменшують активність при вагітності, є дані, що реакція NK-клітин на клітини, інфіковані грипом, відповідають реакцією у вигляді посилення реакції під час вагітності (Kay AW, Fukuyama J.). Ця чутливість- один із факторів пошкодження легенів, що було підтверджено в експерименті (Kim HM, Kang YM). Littauer зі співавторами висловили припущення, що вроджені імунні реакції відіграють певну роль в ініціюванні ускладнень вагітності: передчасні пологи та мертвонародження після інфікування вірусом грипу. Гіпотеза, що посилена реакція NK-клітин може викликати ускладнення у вагітних жінок, повторюється у дослідженнях, які підтверджують важливу роль гіперзапальних реакцій у тяжких наслідках грипу (de Jong MD).

У роботі [Kay AW, Fukuyama J, ] дослідники описують виявлену підвищену чутливість NK- та Т-клітин до вірусу рН1N1 у вагітних після вакцинації від грипу. Ці дані дещо суперечать думці, що вагітність є імуносупресивним станом та дозволяють припустити, що імунна відповідь на різні подразники по-іншому регулюється під час вагітності. Так, активація цитокінів може сприяти виникненню тяжких пневмоній при грипі, що надалі може дати підстави для розробки терапевтичних втручань по інгібуванню цитокінів.

Вищевикладене дало нам підстави для вивчення особливостей імунітету вагітних після перенесеного грипу у ранніх термінах гестації, зокрема NK-цитотоксичності та цитокинового профілю.

Досліджена в такому тесті цитотоксичність NK -клітин є одночасно функцією від власне активності загальної частки цих клітин та збагаченням зразка мононуклеарів моноцитами. Раніше було показано, що інкубація лімфоцитів з мішенями призводить до появи на NK -клітинах маркера активації CD69 [12. 19. 24]. Нами також було продемонстровано така реакція NK -клітин на інкубацію з лінією K562 [1]. Виявлена кореляція між NK -цитотоксичністю та рівнем експресії CD69 на NK після сумісної інкубації [9].

Це. в свою чергу, дає змогу використання такого підходу у аналізі активності НК -лімфоцитів [Донской гіпо- та гіпер- 10].

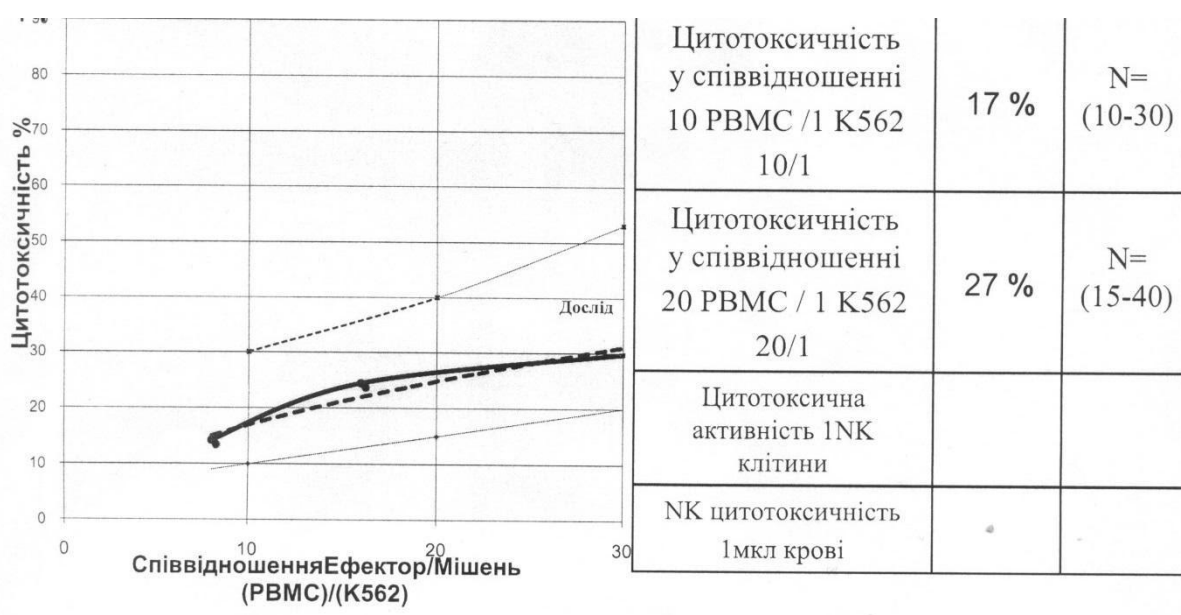
Дослідження НК-цитотоксичності (рис. 4.1, 4.2, 4.3) показало, що у вагітних після перенесеного грипу, в яких пізніше розвинулась плацентарна дисфункція, медіанні значення обох показників (лізис 1:10 та 1:20) були суттєво вищими відносно показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ), а НК лізис 1:20 вищий і відносно групи порівняння (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Показники НК-цитотоксичності, Med [LQ; UQ]

Показник НК-цитотоксичності, %	Група обстежених		
	Основна група, n = 68	Група порівняння, n = 52	Контрольна група, n = 50
НК лізис 1:10	24 [12; 28]*	18 [16; 24]	16 [14; 22]
НК лізис 1:20	33 [25; 38]* #	26 [20; 32]	24 [21; 30]

Примітка. \* - різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ).



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

Рисунок 4.1 - Результати дослідження НК цитотоксичності. Пацієнтка групи порівняння. НК цитотоксичність у нормі

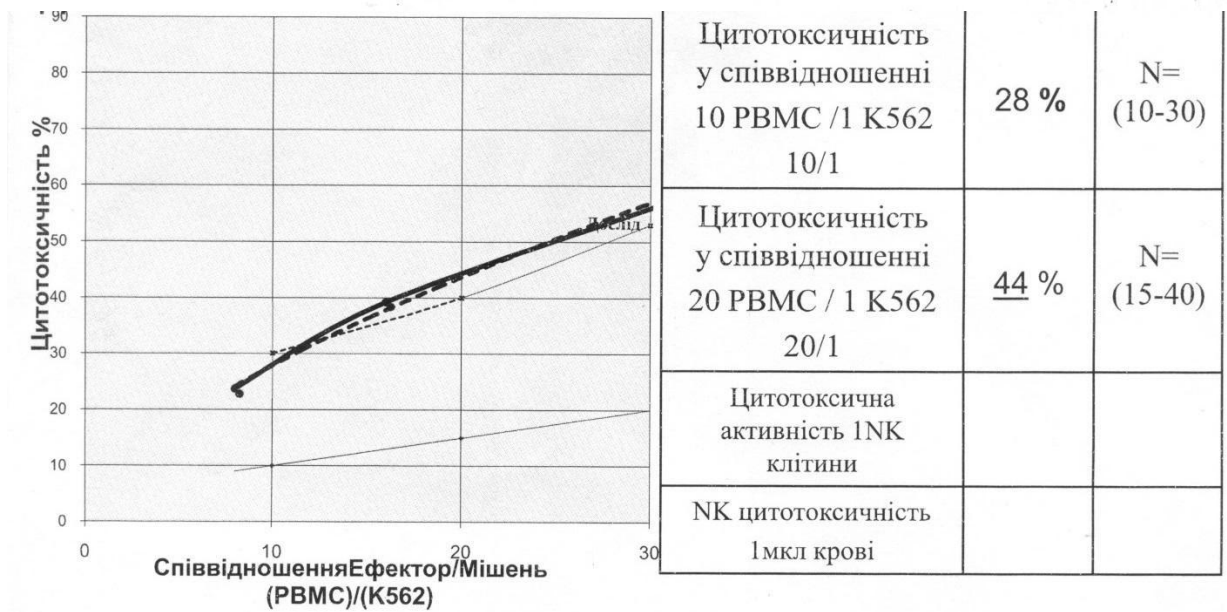
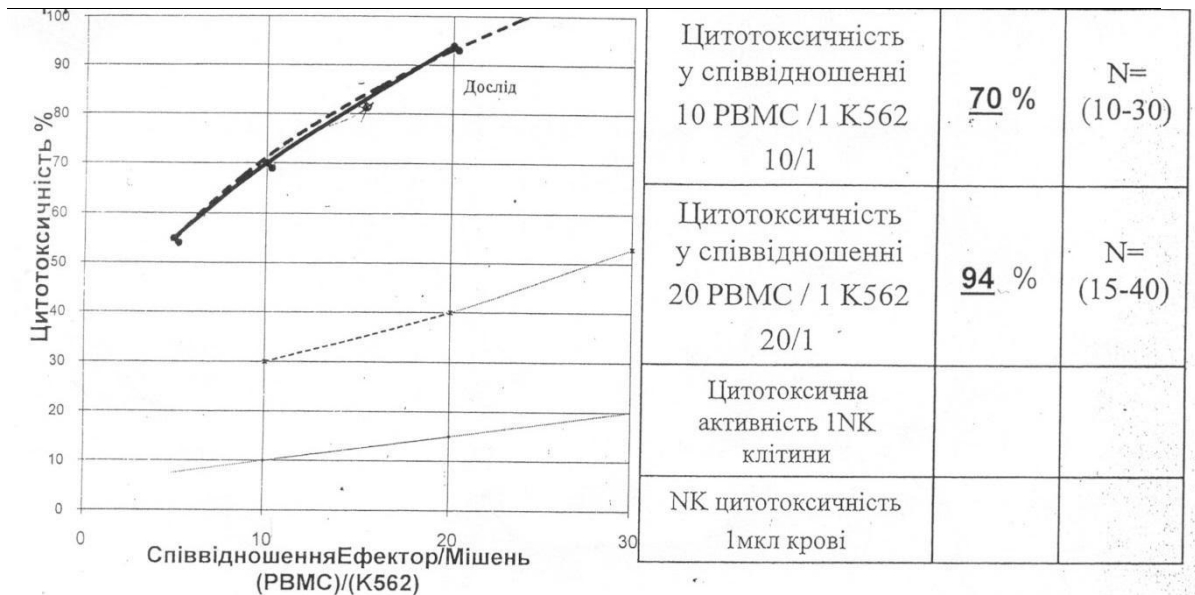


Рисунок 4.2 - Результати дослідження NK цитотоксичності. Пацієнтка групи 2. Підвищення NK цитотоксичності за показником NK лізис 1:20

Рисунок 4.3 - Результати дослідження NK цитотоксичності. Пацієнтка основної групи. Значне підвищення NK цитотоксичності за показниками NK лізис 1:10 та NK лізис 1:20

Широкий інтерквартильний інтервал та припущення, що як зниження, так і зростання показників на початку вагітності може мати негативний вплив на подальший її перебіг, спонукали нас визначити частку пацієнток у групах зі зниженим та збільшеним рівнем NK-цитотоксичності (табл. 4.2). **Виявлена вища частота як підвищення, так і зниження показника при NK лізисі 1:20 та одночасній зміні обох показників при дещо вищій частоті збільшення відносно референтних значень.**

Таблиця 4.2

Частка обстежених жінок у групах з відхиленням показників NK-цитотоксичності, абс.ч. (%)

Значення показника НК-цитотоксичності, %	Група обстежених					
	Основна група, n = 68		Група порівняння, n = 52		Контрольна група, n = 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		
НК лізис 1:10						
• зниження (< 10)	7	10,2	2	3,8	-	-
• збільшення (> 30)	13	19,1#*	3	5,8	2	4,0
НК лізис 1:20						
• зниження (< 15)	10	16,6*#	2	3,8	1	2,0
• збільшення (> 40)	15	22,1*#	4	7,7	3	6,0
Одночасна зміна обох показників						
• зниження	6	8,8#	1	1,9	-	
• збільшення	10	14,7*#	2	3,8	1	2,0

Примітка. \* - різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

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

Нормальні показники НК-цитотоксичності за обома показниками (рис. 4.4) виявлені у 39 (57,4 %) та 44 (84,6 %) у жінок після грипу з плацентарною недостатністю та без неї відповідно ( $p < 0,05$ ) проти 45 (90,0 %) у контрольній групі ( $p < 0,05$  відносно основної групи).

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

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

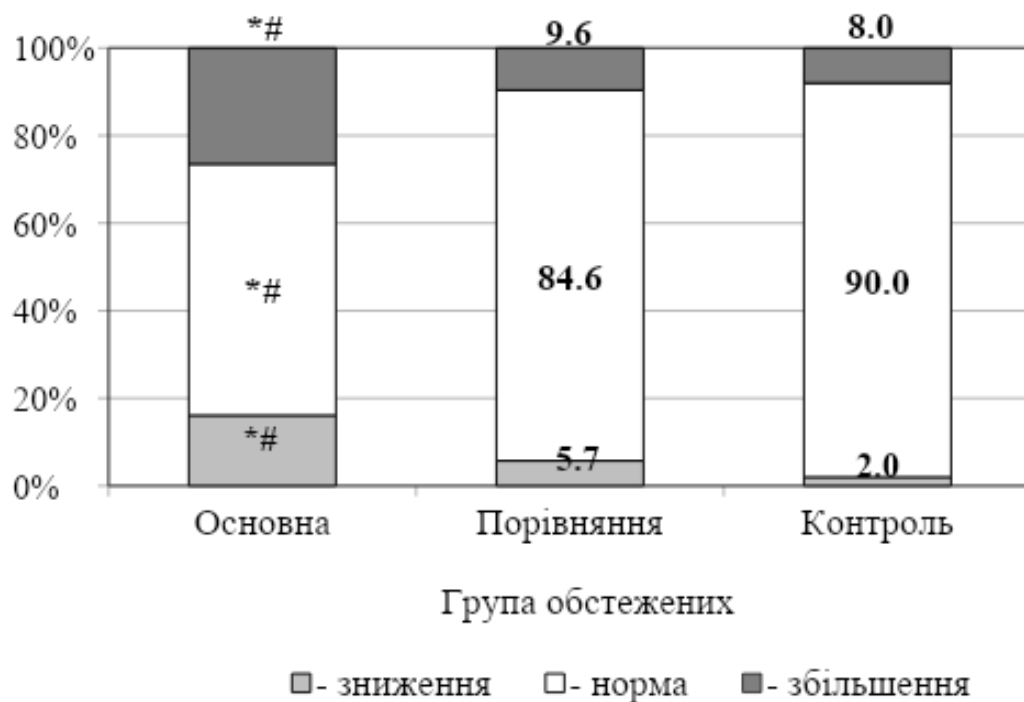


Рисунок 4.4 – Розподіл жінок у групах за показниками НК-цитотоксичності, %

**Одночасно** серед жінок з плацентарною недостатністю частка з суттєво вищими рівнями НК-цитотоксичності була найбільшою: 18 (26,5 %) проти 5 (9,6 %) пацієток ( $p < 0,05$ ). Привертає увагу і вища частота зниження цитотоксичності у пацієток, вагітність яких пізніше ускладнилась плацентарною недостатністю (16,1 проти 5,7 % у групі порівняння,  $p < 0,05$ ), тоді як в контрольній групі зниження за одним показником **спостерігали** лише в однієї вагітної (2,0 %). Отже, для жінок з плацентарною недостатністю після грипу, перенесеного у ранніх термінах вагітності характерне як підвищення, так і зниження НК-цитотоксичності, при цьому показники жінок після грипу без плацентарної недостатності суттєво не відрізняються від показників вагітних без грипу з фізіологічним перебігом вагітності.

Показник НК-цитотоксичності є одночасно функцією від НК-активності, загальної частки НК-клітин та збагаченням зразка мононуклеарів моноцитами, позитивно корелює з рівнем експресії CD69 на НК після сумісної інкубації [Донской гіпо- та гіпер-]. Як гіпо- так і гіпер-цитотоксичність НК-клітин, яка свідчить про порушення регуляції імунітету, можуть **зумовлювати** більш тяжкі прояви грипу, порушення процесів плацентації у ранніх термінах вагітності та плацентарну дисфункцію при **наступному** розвитку гестації. Для підтвердження ролі НК-цитотоксичності у виникненні плацентарної дисфункції розраховували відношення шансів за показниками НК-цитотоксичності (табл. 4.3). З даних таблиці видно, що як зниження, так і збільшення НК-цитотоксичності підвищує ризик плацентарної недостатності у кілька разів (від 2,87 до 5,03 за ВШ залежно від



того враховується один показник або їх комбінація). При цьому збільшення показників відносно норми, яке свідчить про високий прозапальний потенціал та потенційно пошкоджуючий вплив НК-клітин, має дещо вищу прогностичну цінність, ніж зниження. Найбільше прогностичне значення має фактор «відхилення від норми обох показників» (ВШ=5,03, 95% ДІ 1,38-18,32,  $p < 0,05$ ).

Різними дослідниками розглянуто, що цитокіновий шторм відіграє ключову роль у тяжких наслідках грипу, проте конкретні механізми залишаються не до кінця з'ясованими [Oldstone MB, Rosen H. 2014]. Особливого значення це набуває при вагітності, коли імунна система зазнає певної перебудови для створення оптимальних умов розвитку плода, тоді такі зміни відбуваються завдяки гормональній регуляції, тому втручання у ці процеси вірусної інфекції може порушити нормальний розвиток та перебіг гестації.

Для грипу, особливо для високопатогенних штамів пандемічних вірусів, характерна парадоксальна властивість, з одного боку, прогресуюча в динаміці захворювання імуносупресія, а, з іншого, «цитокіновий шторм» – стрімке підвищення рівня прозапальних цитокінів в периферичній крові і уражених тканинах [Кисилев 2013].

Таблиця 4.3 – Оцінка ролі НК-цитотоксичності у виникненні плацентарної дисфункції

Показник НК-цитотоксичності (фактор ризику)	Основна група, n = 68		Група порівняння, n = 52		ВШ	95 % ДІ
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		
<b>НК лізис 1:10</b>						
• зниження (< 10)	7	10,2	2	3,8	2,87	0,57-14,43
• норма	48	70,6*	47	90,4	0,26#	0,09-074
• збільшення (> 30)	13	19,1*	3	5,8	3,86#	1,04-14,35
<b>НК лізис 1:20</b>						
• зниження (< 15)	10	16,6*	2	3,8	4,31	0,90-20,61
• норма	43	63,2*	46		0,22#	0,08-0,6
• збільшення (> 40)	15	22,1*	4	7,7	3,40#	1,05-10,94
<b>Одночасна зміна обох показників</b>						
• зниження	6	8,8*	1	1,9	4,93	0,58-42,34
• норма або зміна одного показника	52	76,5*	49	94,2	0,20#	0,06-0,73

• збільшення	10	14,7*	2	3,8	4,3	0,9-20,21
Зміна хоча б одного показника						
• зниження	11	16,1*	3	5,8	3,15	0,83-11,95
• норма	39	57,4*	44	84,6	0,25#	0,1-0,60
• збільшення	18	26,5*	5	9,6	4,34#	1,47-12,75
Відхилення від норми обох показників	16	23,5*	3	5,8	5,03#	1,38-18,32
Відхилення від норми хоча б одного показника	29	42,6*	8	15,4	4,1#	1,67-10,0

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

#- достовірність ВШ ( $p < 0,05$ )

Згідно з отриманими даними, у вагітних після перенесеного грипу виявлена тенденція до зростання всіх цитокінів, які було досліджувано, відносно показників пацієток, які не хворіли на грип, що може бути залишковими наслідками «цитокінового шторму» (табл. 4.4). Одночасно показники групи порівняння суттєво не відрізнялись від значень жінок контрольної групи, а в основній групі виявлено підвищення прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП, яке не було збалансоване відповідним зростанням протизапального цитокіну ІЛ-10. Підвищені рівні відносно групи порівняння виявлено за показниками ІЛ-1 (8,1 [5,6; 9,5] проти 8,1 [5,6; 9,5] пг/мл,  $p < 0,05$ ) та ІЛ-8 (78,3 [48,8; 87,6] проти 61,7 [49,3; 69,2] пг/мл,  $p < 0,05$ ). На незбалансованість цитокінового профілю вказує зростання співвідношення прозапального цитокіну ІЛ-1 до протизапального ІЛ-10 (1,34 [1,16; 2,2] проти 1,11 [0,86; 1,43] та 0,93 [0,57; 1,12] у пацієток групи порівняння та контрольної групи відповідно,  $p < 0,05$ ), яке у чверті пацієток основної групи було вищим 2,2.

Таблиця 4.4

Показники цитокінового профілю, Med [LQ; UQ]

Показник, пг/мл	Група обстежених		
	Основна група, n = 68	Група порівняння, n = 52	Контрольна група, n = 50
ІЛ-1	8,1 [5,6; 9,5]*	6,3 [4,8; 7,4]	4,4 [3,7; 4,8]
ІЛ-2	11,6 [6,1; 12,5]	8,7 [6,3; 9,8]	7,4 [6,5; 8,2]
ІЛ-6	9,8 [6,4; 11,8]*	8,1 [6,0; 9,3]	6,1 [4,8; 6,7]
ІЛ-8	78,3 [48,8; 87,6]* #	61,7 [49,3; 69,2]	53,4 [42,1; 58,4]
ФНП	9,7 [6,2; 12,4]*	7,6 [6,6; 8,3]	6,2 [5,4; 7,1]
ІЛ-10	6,5 [3,6; 9,1]	5,7 [4,4; 7,5]	5,3 [4,8; 7,2]

ІЛ-1/ІЛ-10	1,34 [1,16; 2,2]* #	1,11 [0,86; 1,43]	0,93 [0,57; 1,12]
------------	---------------------	-------------------	-------------------

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

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

ІЛ-10 може мати імуносупресивну дію відносно активації НК-клітин, яка також **присутня** у більшості пацієток після грипу з плацентарною дисфункцією і є цитотоксичним регулятором надмірної інвазії трофобластів. Також, ІЛ 10 у сукупності з іншими факторами, зокрема гормонами та ростовими факторами, контролює диференціювання макрофагів [Кисилев 28].

Враховуючи широкий розмах інтерквартильного інтервалу досліджуваних показників (особливо у основній групі), ми проаналізували розподіл жінок у групах за зниженням або зростанням показників (табл. 4.5).

Виявилось, що серед жінок після грипу, була значно вища частина з підвищенням показників, проте якщо у жінок групи порівняння спостерігалась тенденція до зменшення долі жінок зі зниженням показників відносно контролю, то в основній групі вона навіть дещо зростала. У основній групі відносно групи порівняння достовірно більша частка вагітних з підвищенням ІЛ-8 (67,6 % проти 51,9 %,  $p < 0,05$ ) та ФПН (70,6 % проти 36,5 %) і зниженням ІЛ-10 (20,6 % проти 9,6 %,  $p < 0,05$ ). Розрахунок ВШ для показав, що найбільші значення ВШ, вони ж і достовірні, отримані для зростання рівня ФНП більше 8 пг/мл (ВШ=4,17) та підвищення співвідношення про- та протизапальних цитокінів ІЛ-1/ІЛ-10 > 1,3, що свідчить про важливу роль у розвитку плацентарної дисфункції після грипу саме незбалансованості імунітету зі зрушенням у прозапальний бік.

Отже, встановлена розбалансованість цитокінового профілю у вагітних І триместру після перенесеного нещодавно грипу, здебільшого в прозапальний бік, що, можливо, зумовлено затуханням «цитокінового шторму». Проте, у частини жінок виявляється зниження рівня цитокінів, що, можливо, вказує на надмірний їх спад після «вибухового» зростання або, навпаки, відсутність пікових зростань при гострій фазі грипу, що також вказує на недостатність імунної регуляції. Всі ці процеси більш виражені у жінок, яким пізніше була діагностовано плацентарна дисфункція. Можна припустити, що надмірна запальна реакція у сукупності з підвищенням НК-цитотоксичності має пошкоджуючий вплив на ендотелій, а зниження імунних реакцій, зумовлює триваліший перебіг грипу та недостатній імунний контроль процесів інвазії трофобласту.

Таблиця 4.5

Частка жінок по групах зі зниженим або збільшеним рівнем показників цитокінового профілю, абс.ч. (%)

Фактор, пг/мл	Група обстежених			ВШ за плацентарною
	Основна	Група	Контрольна	

	група, n = 68		порівняння, n = 52		група, n = 50		дисфункцією, 95 % ДІ		
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%	ВШ	95 % ДІ	
ІІ-1 < 3,	12	17,6	5	9,6	7	14,0	2,01	0,66	6,13
5 >	53	77,9*#	32	61,5*	6	12,0	2,21	0,99	4,92
ІІ-2 < 5	10	14,7	4	7,7	5	10,0	2,07	0,61	7,01
10 >	19	27,9*	11	21,2*	2	4,0	1,45	0,62	3,38
ІІ-6 < 4	10	14,7	4	7,7	5	10,0	2,07	0,61	7,01
> 7	41	60,3*	28	53,8*	10	20,0	1,30	0,63	2,70
ІІ-8 < 40	14	20,6	8	15,4	11	22,0	1,43	0,55	3,71
60 >	46	67,6*#	27	51,9*	8	16,0	1,94	0,92	4,08
ФНП < 5	13	19,1	8	15,4	10	20,0	1,30	0,49	3,42
> 8	48	70,6*#	19	36,5*	4	8,0	4,17^	1,93	8,99
ІІ-10 < 3	14	20,6*#	5	9,6	3	6,0	2,44	0,82	7,27
> 8	19	27,9*	10	19,2	7	14,0	1,63	0,68	3,89
ІІ-1/ ІІ-10 > 1,3	38	55,9*#	14	26,9*	2	4,0	3,44^	1,58	7,48

Примітка. \* - різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ );

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

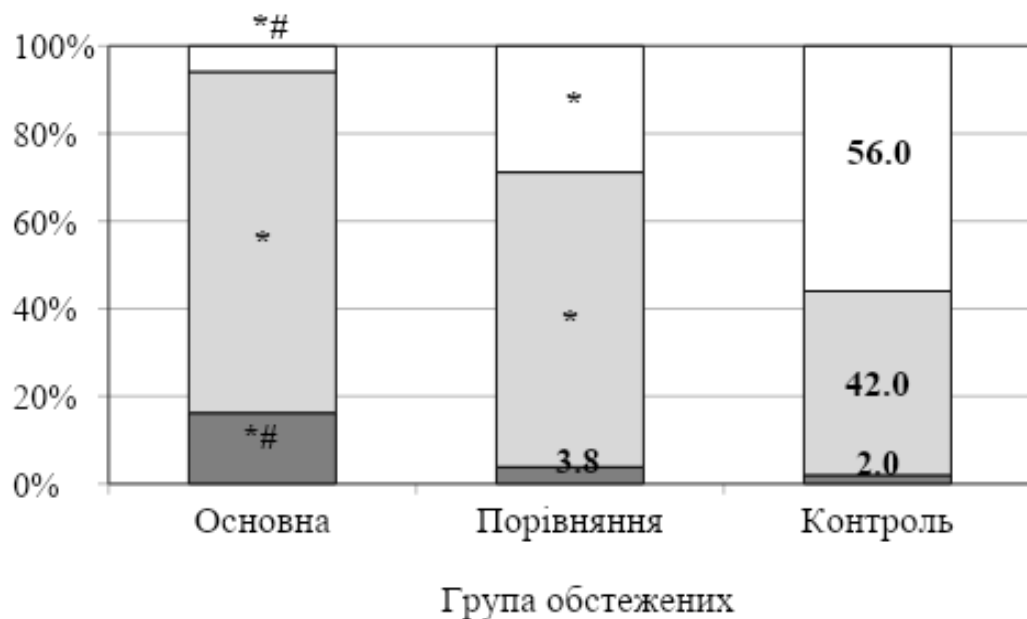
^ - достовірність ВШ ( $p < 0,05$ ).

Тобто, у вагітних після грипу, перенесеного у ранніх термінах, **спостерігали** порушення імунної регуляції, які при сукупному впливі з можливими порушеннями гормональної регуляції, **зумовлюють** формування плацентарної дисфункції. **Схожі** результати отримані і в експериментах [Littauer, E. Q. ], якими на моделі вагітності у миші показано, що вірус грипу руйнує взаємопов'язані цитокінові та гормональні сигнальні шляхи, які реагують на респіраторні патогени.

Останніми роками спостерігається підвищений науковий інтерес до участі вітаміну D та його рецепторів у різноманітних процесах в організмі людини та ролі дефіцитних його станів у патогенезі багатьох захворювань та ускладнень. Зокрема, проведена ціла низка досліджень щодо вітаміну D та імунної системи, якими показано **оптимізуючий** вплив цього вітаміну на неспецифічні механізми захисту та адаптивний імунітет. Так,

**продемонстровано** здатність до зниження вироблення запальних цитокінів (IL-17, IL-21) при збільшенні вироблення протизапальних цитокінів, таких як IL-10 [Carlberg C, Haq A.2018]. Вітамін D також має вплив на моноцити та дендритні клітини (ДК) [Saul L, Mair I, Ivens A 2019]. Він пригнічує вироблення моноцитів запальних цитокінів, таких як IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 та TNF $\alpha$  [Aranow C. 2018], а його дефіцит пов'язують з надмірною імунореактивністю та сприйнятливістю до руйнування цитотоксиками [Marelli-Berg F.M., Clement M, 2013]. Дефіцит вітаміну D пов'язаний з підвищеною сприйнятливістю до інфекції, зокрема до грипу [Nanri, A., Nakamoto, K., 2016]. З іншого боку, **бачимо** суттєву роль вітаміну D у розвитку і підтримці нормальної вагітності. Він сприяє імплантації, **росту** і розвитку плода, контролює синтез деяких гормонів плаценти, синтез протизапальних цитокінів [Мальцев и др.2016]. **Також** питання синтезу, метаболізму та фізіологічної ролі вітаміну D у материнсько-плацентарно-плодовій системі лишаються далекими до свого остаточного визначення. Показано також, що дефіцит вітаміну D може відігравати несприятливу роль у перебігу грипу та його наслідках при вагітності [ Grant WB, Cannell JJ. 2010]. Дослідженнями [Morris, S. K., Pell, L. G., Rahman, M. Z. 2016] показано, що серед дітей до 6 місяців захворюваність на мікробіологічно підтверджений вірусний ГРЗ значно нижча, якщо мати отримувала пренатально / післяпологово високі дози вітаміну D у порівнянні з плацебо.

Нашими дослідженнями встановлено суттєве зниження в крові вагітних після грипу основної форми вітаміну D, що циркулює в крові - проміжного продукту обміну 25-оксихолекальциферола (25 (ОН) D3), рівень якого вважають стандартним показником забезпеченості організму вітаміном D. Медіана показника у вагітних після грипу, у яких пізніше діагностовано плацентарну недостатність, вказує на дефіцит вітаміну D **суттєво** нижчий відносно показника жінок без плацентарної дисфункції і вагітних контрольної групи: 18,4 [12,6; 23,6] нг/мл проти 28,5 [24,1; 33,2] та 32,7 [26,4; 37,5] нг/мл відповідно ( $p < 0,05$ ). Широкий міжквартильний діапазон коливань показника у всіх групах спонукав до аналізу розподілу вагітних по групах за насиченістю організму вітаміном D відповідно до класифікації для країн Центральної Європи [P. Pludowski], згідно якої рівень показника до  $< 30$  нг/мл – це дефіцит вітаміну D ( $< 10$  нг/мл – виражений дефіцит, 20-30 нг/мл – субоптимальний рівень), 30-50 нг/мл – оптимальний рівень,  $> 50$  – підвищений і  $> 100$  – гіпервітаміноз. З рисунку 4.5 видно, що навіть у вагітних контрольної частки жінок з дефіцитом вітаміну D **він** досягає майже половини (44,0 %), але у групах жінок після грипу таких – переважна більшість, причому при плацентарній недостатності дефіцитний стан того чи іншого ступеня проявлявся майже у всіх жінок: 94,1 проти 71,1 % у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). **У** 16,2 % жінок основної групи встановлено глибокий дефіцит вітаміну, тоді як у групі порівняння та контрольній групі такий стан **йФГ** лише в одиничних випадках у 2 (3,8 %) та 1 (2,0 %) пацієнтки відповідно ( $p < 0,05$  в обох випадках відносно основної групи). Випадків підвищеного рівня вітаміну D ми не спостерігали.



■- виражений дефіцит    ▒- субоптимальний рівень    □- оптимальний рівень

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

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

Рисунок 4.5 – Розподіл жінок у групах за рівнем вітаміну D, %

Розрахунок відношення шансів для різних станів насиченості організму жінки вітаміном D показав (табл. 4.6), що найбільш суттєвим фактором для виникнення плацентарної дисфункції після грипу можна вважати дефіцит вітаміну D (ВШ = 6,49).

Отже, перенесений у ранніх термінах вагітності грип та **наступний** розвиток плацентарної дисфункції асоціюються з дефіцитом вітаміну D різного ступеня тяжкості.

Система гемостазу тісно пов'язана з системою імунітету, їх збалансована взаємодія відіграє важливу роль як у відповіді організму на зовнішні подразники, зокрема вірусну інфекцію, так і у формуванні та розвитку материнсько-плацентарно-плодового комплексу [Шатунова Е.П., & Лінєва О.И. (2019)]. Будь-які порушення згаданого балансу можуть порушувати фізіологічний перебіг вагітності, стан плода і новонародженого.

Таблиця 4.6 – Оцінка ролі дефіциту вітаміну D у виникненні плацентарної дисфункції

Рівень насиченості організму вітаміном D	Основна група, n = 68		Група порівняння, n = 52		ВШ	95 % ДІ
	абс.ч.	%	абс.ч.	%		
Оптимальний	4	5,9*	15	28,8	0,15#	0,05-0,50
Дефіцит:	64	94,1*	37	71,1	6,49#	2,00-

						21,00
• субоптимальний рівень	53	77,9	35	67,3	1,72	0,76-3,88
• виражений дефіцит	11	16,2*	2	3,8	4,83#	1,02-22,82

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

# - достовірність ВІІ ( $p < 0,05$ ).

Останнім часом з'явилися повідомлення і про певну роль дефіциту вітаміну D у виникненні порушень гемостазу, зокрема венозного тромбоелізу [Ehsanian R, Timmerman MA 2018 Blondon M, Rodabough RJ 2015]. Всі ці системи мають судинорегулюючий ефект, пов'язаний з впливом на ендотелій судин, дисфункція якого за сучасними уявленнями і складає патогенетичну основу плацентарної недостатності та так званих «великих акушерських синдромів».

За нашими даними, у жінок, що перенесли грип на ранніх термінах вагітності, у яких пізніше виявлена плацентарна дисфункція, спостерігаються порушення стану системи гемостазу (табл. 4.7) у вигляді відносної тромбоцитопенії та підвищеної АДФ-індукованої агрегації (65,6 [59,8; 72,4] проти 50,2 [44,8; 57,4] та 47,6 [42,8; 53,4] порівняно з показниками вагітних групи порівняння та контрольної групи відповідно,  $p < 0,05$ ). Підвищення рівня фібриногену та РФМК-тесту при укороченому АЧТЧ також вказує на зростання прокоагуляційного потенціалу у жінок основної групи. Такий висновок підтверджує і суттєве зростання у пацієток основної групи рівня D-димеру як відносно жінок контрольної групи, так і щодо показників групи порівняння (1,72 [1,48; 1,94] проти 0,76 [0,56; 0,89] та 1,25 [1,02; 1,44] нг/мл відповідно,  $p < 0,05$ ). Підвищенням виявився також маркер порушення ендотелію - фактор Віллебранда (320,5 [294,4; 337,2] проти 262,1 [247,1; 272,2] та 196,2 [182,8; 209,1] МО/мл у жінок групи порівняння та контрольної групи відповідно,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 4.7

Показники системи гемостазу вагітних після грипу, перенесеного у ранніх термінах вагітності, Med [LQ; UQ]

Показник	Група обстежених		
	Основна група, n = 68	Група порівняння, n = 52	Контрольна група, n = 50
Кількість тромбоцитів, 10 <sup>9</sup> /л	241,5 [224,8; 257,4]*	265,3 [254,6; 267,3]	301,5 [283,2; 317,4]
Індекс АДФ-індукованої агрегації, %	65,6 [54,8; 72,4]*#	50,2 [44,8; 59,4]	47,6 [42,8; 53,4]

Фібриноген, г/л	4,5 [4,2; 4,8] *	4,2 [3,8; 4,6]*	3,1 [2,9; 3,4]
Протромбіновий індекс, %	120,4 [104,3; 137,5]	107,9 [94,8; 121,6]	92,5 [81,8; 104,7]
АЧТЧ, с	28,7 [27,8; 29,5]*	31,4 [29,8; 33,1]	36,3 [34,8; 37,8]
РФМК-тест, мг/мл	9,1 [8,0; 10,4]*	6,2 [5,1; 7,4]	4,6 [3,8; 5,4]
D-димер, нг/мл	320,5 [306,4; 337,2]*#	262,1 [247,1; 285,2]*	196,2 [182,8; 209,1]
ФВ, МО/мл	1,68 [1,48; 1,89]* #	1,35 [1,12; 1,54]*	0,76 [0,56; 0,89]

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

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

Для оцінки ролі виявлених зрушень стану системи гемостазу у розвитку плацентарної дисфункції розраховували відношення шансів (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Оцінка ролі змін системи гемостазу у виникненні плацентарної дисфункції

Фактор ризику	Основна група, n = 68		Група порівняння, n = 52		ВШ за плацентарною дисфункцією, 95 % ДІ		
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	ВШ	95 % ДІ	
Кількість тромбоцитів < 250 10 <sup>9</sup> /л	46	67,6*	12	23,1	6,97#	3,07	15,84
Індекс АДФ-індукованої агрегації > 60 %	44	64,7*	9	17,3	8,76#	3,66	20,99
Фібриноген > 4,5 г/л	34	50,0*	15	28,8	2,47#	1,15	5,30
Протромбіновий індекс > 120 %	33	48,5*	17	32,7	1,94	0,92	4,11
АЧТЧ < 28 с	25	36,8*	11	21,2	2,17	0,95	4,96
РФМК-тест > 9 мг/мл	23	33,8*	8	15,4	2,81#	1,14	6,95
D-димер > 300 нг/мл	45	66,2*	7	13,5	12,58#	4,91	32,25
ФВ > 1,7 МО/мл	32	47,1*	3	5,8	14,52#	4,12	51,15

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



# - достовірність ВШ ( $p < 0,05$ ).

Отримані результати підтвердили значимість протромботичних змін системи гемостазу: достовірно високе ВШ=8,76 встановлено для фактору «індекс АДФ-індукованої агрегації  $> 60\%$ ». Найбільше підвищують ризик плацентарної недостатності зростання рівня маркеру тромбоутворення D-димеру більше 300 нг/мл (ВШ = 12,58) та маркеру пошкодження ендотелію – фактора Віллебрандта  $> 1,7$  МО/мл (ВШ=14,52), **доречі** ці ризики найвищі з усіх проаналізованих факторів гомеостазу. Такі дані ще раз свідчать на користь гіпотези, що в основі всіх плацентарних порушень лежать саме пошкодження ендотелію судин та схильність до тромбоутворення.

Таким чином, дослідження гомеостазу жінки після грипу на ранніх термінах вагітності **дає змогу** зробити наступні висновки.

Для жінок з плацентарною недостатністю після грипу, перенесеного у ранніх термінах вагітності, **характерним є** як підвищення, так і зниження НК-цитотоксичності, що підвищує ризик плацентарної недостатності у кілька разів (від 2,87 до 5,03 за ВШ, залежно від того враховується один показник або їх комбінація). При цьому збільшення показників, яке свідчить про високий прозапальний потенціал та потенційно пошкоджуючий вплив НК-клітин має дещо вищу прогностичну цінність, ніж зниження.

Встановлена також розбалансованість цитокинового профілю, здебільшого в прозапальний бік, що, можливо, **зумовлено** затуханням «цитокинового шторму». Проте у частини жінок виявляється зниження рівня цитокінів, що, можливо, вказує на надмірний їх спад після «вибухового» зростання або навпаки, відсутність пікових зростань при гострій фазі грипу, що вказує на недостатність імунної регуляції. Розрахунок ВШ **показав**, що найбільші значення ВШ, вони ж і достовірні, отримані для зростання рівня ФНП більше 8 пг/мл (ВШ=4,17) та підвищення співвідношення про- та протизапальних цитокінів ІЛ-1/ІЛ-10 $>1,3$ , що свідчить про важливу роль у розвитку плацентарної дисфункції після грипу саме незбалансованості імунітету зі зрушенням у прозапальний бік.

Можна припустити, що надмірна запальна реакція у сукупності з підвищенням НК-цитотоксичності, має пошкоджуючий вплив на ендотелій, а зниження імунних реакцій, **зумовлює** триваліший перебіг грипу та недостатній імунний контроль процесів інвазії трофобласту. Тобто, у вагітних після грипу, перенесеного у ранніх термінах, **спостерігають** порушення імунної регуляції, які при сукупному впливі з можливими порушеннями гормональної регуляції, **зумовлюють** формування плацентарної дисфункції.

Перенесений у ранніх термінах вагітності грип та **наступний** розвиток плацентарної дисфункції асоціюються з дефіцитом вітаміну D різного ступеня тяжкості у 94,1 % жінок (проти 71,1 % жінок без плацентарної недостатності). **Суттєвим** фактором для виникнення плацентарної дисфункції після грипу виявився дефіцит вітаміну D (ВШ = 6,49).

Виявлені порушення стану системи гемостазу, у вигляді відносної тромбоцитопенії при підвищеній АДФ-індукованій агрегації, підвищення рівня фібриногену та РФМК-тесту при укороченому АЧТЧ, вказують на зростання прокоагуляційного потенціалу, що підтверджує і зростання рівня D-димеру. Достовірно підвищений також маркер порушення ендотелію - фактор Віллебранда. Найбільше підвищують ризик плацентарної недостатності зростання рівня маркеру тромбоутворення D-димеру більше 300 нг/мл (ВШ = 12,58) та маркеру пошкодження ендотелію – фактора Віллебранда > 1,7 МО/мл (ВШ=14,52). Такі дані ще раз свідчать на користь гіпотези, що в основі всіх плацентарних порушень лежать саме пошкодження ендотелію судин та схильність до тромбоутворення.

Отже, у I триместрі вагітності після перенесеного нещодавно грипу встановлені порушення гомеостазу пацієнток, які асоціюються з подальшою плацентарною дисфункцією: надмірна НК-цитотоксичність, прозапальні зміни цитокінового профілю, прокоагулянтний стан системи гемостазу, дефіцит вітаміну Д. Фактори, які були виявлені під час раннього ризику плацентарної дисфункції, дали теоретичні підстави для розробки методів патогенетично обґрунтованого, прогнозованого комплексу профілактичних заходів у даній категорії вагітних, що дасть можливість знизити частоту плацентарної недостатності та інших акушерських і перинатальних ускладнень.

## СТАН МІКРОБІОЦЕНОЗУ ПІХВИ ПІСЛЯ ГРИПУ, ПЕРЕНЕСЕНОГО НА РАННІХ ТЕРМІНАХ ВАГІТНОСТІ

Фізіологічна імуносупресія при вагітності, яка перешкоджає відторгненню плода, знижує здатність організму вагітної протистояти інфекціям [8].

У кожної жінки мікробіота слизової піхви знаходиться в стані постійної, динамічної рівноваги. Ця рівновага може порушуватися в залежності від різних факторів при зниженні імунітету в результаті перенесеного грипу. Під впливом грипозної інфекції різко знижується імунітет, порушуються функції всіх систем організму, що сприяє активації латентних захворювань [1].

**Сьогодні** все більше уваги приділяється гемостазу мікробіому людини як цілісному і в сукупності локальних мікробіомів організму, які знаходяться у постійному, динамічному взаємозв'язку. В наш час уже доведено також тісний зв'язок імунітету та мікробіому: імуносупресія сприяє виникненню дисбіозів, а порушення мікробіомного гемостазу мікрофлори знижує захисні можливості організму [Biancone L., Monteleone I.]. Проглядається показ імуномодулюючої здатності мікробіому, зокрема роль мікрофлори ШКТ при сезонному грипі, що дає можливість до вікритих перспективних стратегій, спрямованих на використання мікробіоти (мікробіоценозу) кишечника для лікування грипу та грипозних інфекцій [Chen CJ, Wu GH 2017]. З іншої сторони, автори [Yildiz S, Mazel-Sanchez B] експериментально показали негативні та **особливо негативні** наслідки вірусів грипу типу А для дихальних шляхів, особливо нижніх відділів та мікробіоти кишечника, внаслідок чого конкретні, типоспецифічні екологічні ніші можуть втратити свій мікробіотичний щит і залишатися вразливими до бактеріальної інвазії.

Мікробіом статевих шляхів у жінок може зазнати змін під час вагітності через різні зміни (ендокринологічні, імунологічні, дисметаболическі). Ці стани можуть спричинити інфекції, які здатні висхідним шляхом інфікування піднятися вгору до фето-плацентарного комплексу або **іншим шляхом** проникнення- гематогенним. Три варіанти запальних процесів у вульві можуть бути характерними, а саме вульвовагінальний кандидоз, бактеріальний вагіноз та трихомонадний вагініт призводять до вагінальних інфекційних станів під час вагітності [Bagga R, Arora P.]. З часом помітне розширення розуміння ролі мікробіому у виникненні великих акушерських синдромів [Solt I.], зокрема прееклампсії [Chen X, Li P, Liu M, et al. ; Beckers KF, Sones JL. ], передчасних пологів [Côté N, Pasquier JC.]. Несприятливі результати вагітності показані при наявності хламідіозу [Ammerdorffer A, Stojanov M, Greub G, Baud D.], гарднерели або уреаплазми [DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, et al.]. Автори [Bassols J, Serino M, Carreras-Badosa G, et al.] показали вплив змін мікробіоти на розвиток гестаційного діабету. Також є дані про проведення досліджень несприятливих наслідків вагітності при дисбіозах різних локусів: біоцинозу ротової порожнини та кишечника у зв'язку з мікробіомом плаценти [Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD,            ], вивчення якого

знаходиться на початкових стадіях та має перспективу **для** майбутнього розвитку [Parnell LA, Briggs CM, Cao B,]

Останні дослідження, які були проведені у сферах метагеноміки та мікробіології виявили мікроорганізми, типові для фетоплацентарної одиниці. Враховуючи нові дані, плацента, матка та амніотична порожнина не є стерильними, **як** вважалось раніше. Описано кілька патологічних станів, пов'язаних із порушенням нормальної флори (дисбіоз), які можуть часто призводити до перинатальних та післяпологових ускладнень, зокрема, до різного варіанту післяпологових крововотеч [Escobar MF, Hincapie MA, Barona JS].

**Сьогодні** зрозуміло, що бактерії знаходяться в тісному контакті з ембріоном до періоду переходу в плід, навіть на ранніх стадіях розвитку і для оцінки їх ролі необхідні подальші дослідження [Peric A, Weiss J, Vulliemoz N, Baud D, Stojanov M.]. Вважалось, що матка - це стерильний орган, захищений цервікальним слизом, «пробкою», від висхідних бактерій, що знаходяться у вагінальному середовищі, особливо під час вагітності. Однак довгоіснуюча гіпотеза про «стерильну матку» була оскаржена багатьма дослідженнями, які показали, що мікроорганізми мають можливість піднятися через пробку цервікального слизу шийки матки [Hansen LK, Becher N, Bastholm S, et al.].

Також залишається **недостатньо вивченим** питання впливу порушень піхвового мікробіоза при грипі на розвиток великих акушерських і перинатальних ускладнень, а недостатня ефективність та повнота **охоплення** лікувальних і профілактичних засобів зумовлює необхідність пошуку альтернативних профілактичних заходів, спрямованих на підвищення опірності до інфекцій вагітних жінок.

Враховуючи вищевикладене, одним **із** завдань нашого дослідження була оцінка стану мікробіоценозу піхви у вагітних після грипу, перенесеного у ранніх термінах вагітності.

За отриманими результатами бактеріологічного дослідження (табл. 5.1) встановлено, що у складі мікрофлори піхви вагітних всіх груп з найбільшою частотою спостерігаються 16 видів мікроорганізмів.

Виявлена підвищена частота грампозитивної кокової мікрофлори у жінок з плацентарною недостатністю після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності. Так, частіше виявлявся стафілокок епідермальний (22,1 проти 13,5 % та 4,0 % пацієток групи порівняння та жінок контрольної групи,  $p < 0,05$ ). У 2 рази частіше, ніж у групі порівняння висівалася гемолітична кокова флора: стафілокок гемолітичний висівався у 14,7 % проти 7,7 % та 6,0 % відповідно), стафілокок епідермальний з гемолітичними властивостями – у 36,7 % проти 11,5 % та 10,0 %,  $p < 0,05$  у всіх випадках).

Таблиця 5.1 – Мікробний пейзаж піхви у вагітних після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності (при КОЕ  $10^4$  і вище)

Мікроорганізм	Група обстежених		
	Основна, n = 68	Порівняння, n = 52	Контрольна, n = 50

	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
Стафілокок золотистий	8	11,8	3	5,8	2	4,0
Стафілокок епідермальний	15	22,1*	7	13,5	5	10,0
Стафілокок гемолітичний	10	14,7	4	7,7	3	6,0
Стафілокок епідерм. з гемолізом	18	26,5*#	6	11,5	5	10,0
Стафілокок сапрофітний	15	22,1	8	15,4	6	12,0
Стрептокок гемолітичний	4	5,9	1	1,9	1	2,0
Гарднерели	19	27,9*#	6	11,5	2	4,0
Корінобактерії	20	29,4*#	8	15,4	6	12,0
Кишкова паличка	23	33,8*#	10	19,2	7	14
Клебсієла	10	14,7	3	5,8	-	
Хламідії	22	32,4*#	9	17,3	5	10,0
Уреаплазма	16	23,5*#	6	11,5	4	8,0
Мікоплазма	18	26,5*#	5	9,6	2	4,0
Гриби роду Кандида	27	39,7*#	9	17,3	7	14
Лактобактерії	17	25,0*#	28	53,8	34	68
Біфідобактерії	12	17,6*#	21	40,4	23	46

Примітки: \* - різниця достовірна відносно показника вагітних контрольної групи ( $p < 0,05$ );

# - різниця відносно жінок без плацентарної недостатності достовірна ( $p < 0,05$ ).

У третини вагітних після грипу з плацентарною недостатністю зустрічаються колиформні бактерії. Так, частіше спостерігався гарднерельоз (27,9 % проти 11,5 % та 4,0 % пацієток групи порівняння та жінок контрольної групи,  $p < 0,05$ ). Кишкова паличка також була присутня частіше (33,8 % проти 19,2 % та 14,0 %,  $p < 0,05$ ). У 14,7 % жінок після грипу висівалась клебсієла. У третини пацієток спостерігали хламідії (32,4 % проти 17,3 % та 10,0 %,  $p < 0,05$ ), у чверті - уреаплазма (23,5 %) та мікоплазма (26,5 %).

Для жінок після грипу характерна висока частота грибкової інфекції. У нашому дослідженні гриби роду Кандида висівалися майже у 40 % пацієток

з плацентарною недостатністю (39,7 % проти 17,3 % та 10,0 % жінок групи порівняння та контрольної групи,  $p < 0,05$ ).

Виявлені порушення відбуваються на тлі пригнічення нормальної мікрофлори. Так, біфідобактерії **були присутні** лише у 17,6 % жінок основної групи проти 40,4 % та 46,0 % пацієток групи порівняння та контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Відсутність лактобактерій є визначальною для діагностики порушень мікробіоти піхви. Тоді як у 68,0 % жінок контрольної групи встановлена присутність лактобактерій у біоценозі піхви, після грипу без плацентарної недостатності таких жінок було лише 53,8 % ( $p < 0,05$ ), а в основній групі лактобактерії знайдені лише у чверті пацієток (25,0 %, що **суттєво** менше як відносно контрольної групи, так і відносно групи порівняння,  $p < 0,05$ ).

Недостатність або відсутність лактобактеріальної флори **вказує на створення порожньої** екологічної ніші, яка може заселятися патогенними мікроорганізмами з формуванням вагінозу, враховуючи імуносупресивний стан та **природну колонізаційну резистентність** слизової піхви при відсутності лактобактерій.

Отже, результати мікробіологічного дослідження вказують на суттєвий дисбаланс мікроекології статевих шляхів пацієток після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності. У більшості обстежених контамінація піхви носила асоціативний характер.

За результатами мікроскопічного обстеження (табл. 5.2) у переважній більшості вагітних контрольної групи (68,0 %) спостерігалися нормальні типи мазка.

Таблиця 5.2 - Результати мікроскопічного обстеження вагітних після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності

Показник	Група обстежених					
	Основна, n = 68		Порівняння, n = 52		Контрольна, n = 50	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
II тип мазка (запальний)	44	64,7*#	21	40,4	16	32,0
Кількість лейкоцитів: < 20	16	23,5*#	27	51,9	28	56,0
20-50	24	35,3	20	38,5	17	34,0
> 50	28	41,2*#	5	9,6	4	8,0
Палочки Дедерлейна:						
наявні	12	17,6*#	29	55,8	33	66,0
поодинокі	11	16,2	8	15,4	6	12,0
відсутні	45	66,2*#	16	30,8	11	22,0

Елементи хронічного запалення	14	20,6*#	5	9,6	3	6,0
Кокова інфекція	22	32,4*#	10	14,7	6	12,0
Кандидоз	24	35,3*#	8	15,4	4	8,0
Гарднерельоз	16	23,5*#	4	7,7	1	2,0
Хламідіоз	18	26,5*#	4	7,7	2	4,0

Примітки: \* - різниця достовірна відносно показника вагітних контрольної групи ( $p < 0,05$ );

# - різниця відносно жінок без плацентарної недостатності достовірна ( $p < 0,05$ ).

До нормальних типів відносять: «навікулярний» (характеризується наявністю навікулярних клітин, які трансформуються з проміжних шарів з характерною човникоподібною базофільною цитоплазмою з потовщеними краями, з ексцентрично розташованими везикулярними ядрами) або **запропонований** на рисунку 5.1 «цитолітичний тип» (характеризується наявністю проміжних клітин, які піддаються активному цитолізу, великою кількістю паличок Дедерлейна, які розчиняють цитоплазму виключно проміжних клітин, звільняючи ядра від цитоплазми, при цьому візуалізуються так звані «голі» ядра, клітинний

детрит).

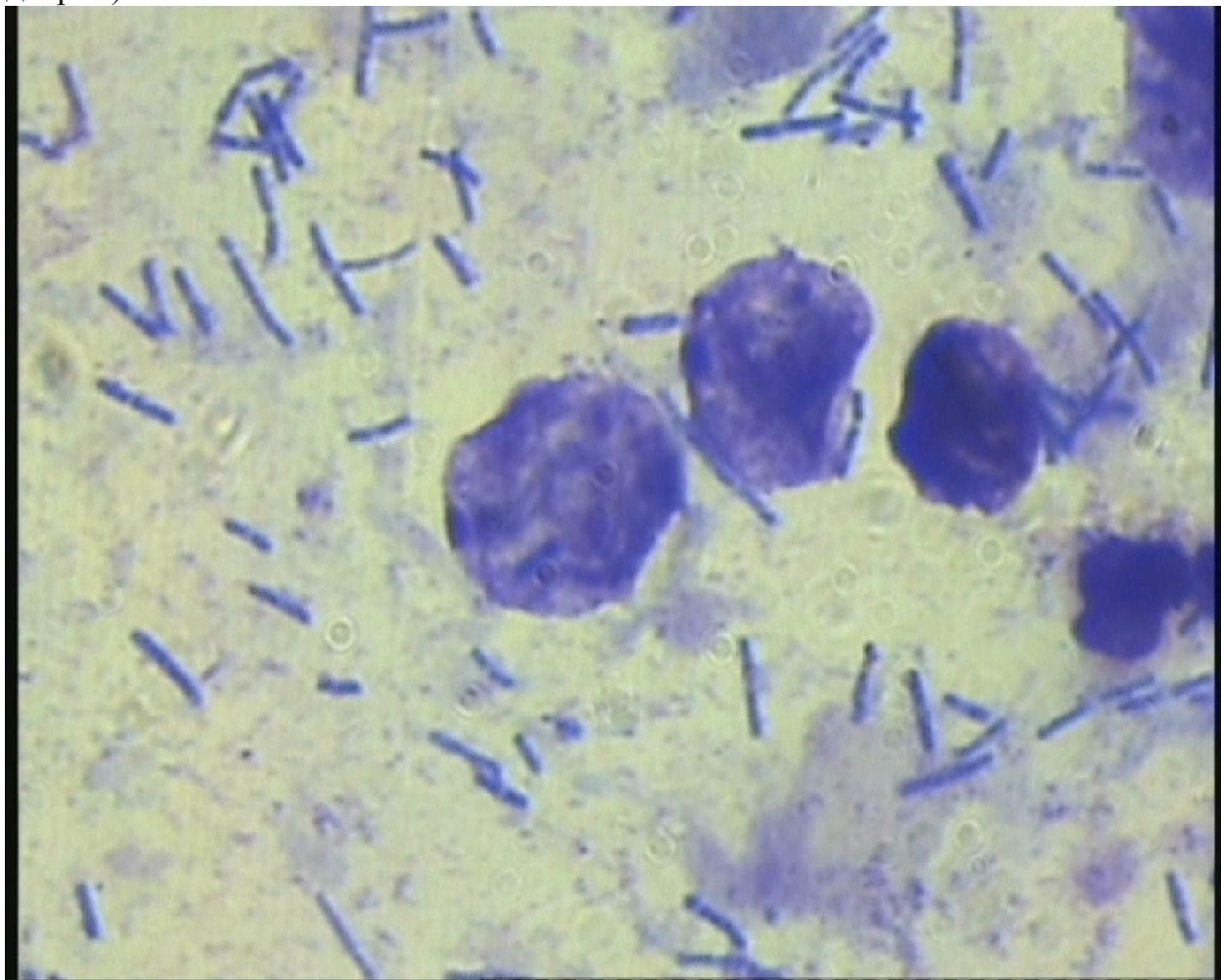


Рисунок 5.1 – Цитограма вагітної контрольної групи. Цитолітичний тип. Активний цитоліз, наявні «голі ядра», велика кількість лактобактерій,, незначна кількість лейкоцитів. Фарбування за Паненгеймом x 900

У переважної більшості (64,7 %) вагітних після грипу з плацентарною недостатністю виявлено II (запальний) тип мазка (див. табл.2), зумовлений різноманітною патогенною мікрофлорою (рис. 5.2), доречі частота виявлення даного типу мазка у жінок основної групи була суттєво вищою за таку у жінок групи порівняння та контрольної групи (64,7 % проти 40,4 % та 32,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Такий тип мазка характеризувався високою кількістю лейкоцитів (більше 50) у 41,2 % жінок основної групи проти 9,6 % та 8,0 % вагітних груп порівняння та контролю ( $p <$



0,05).

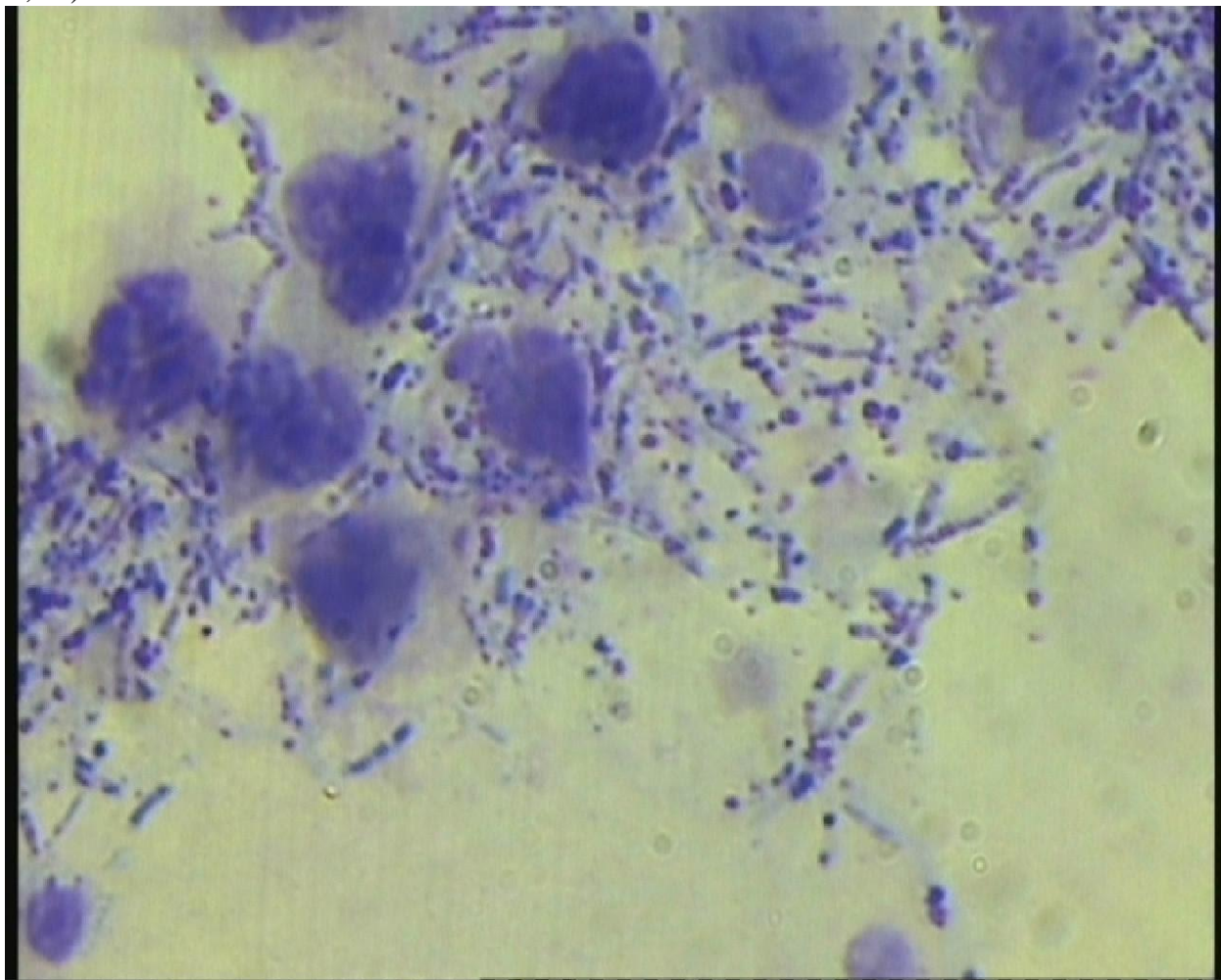


Рисунок 5.2 – Цитограма вагітної основної групи при мікоплазмозі. Наявні дистрофічно змінені лейкоцити, дрібні бактерії та диплобактерії. Фарбування за Паненгеймом x 900

Про суттєве порушення мікробіоценозу піхви свідчить відсутність паличок Дедерлейна (лактобактерій) у переважної більшості жінок після грипу з плацентарною недостатністю (66,2 % проти 30,8 % та 22,0 % у жінок групи порівняння та контрольної групи,  $p < 0,05$ ). На тлі порушення захисних можливостей виявляються елементи хронічного запалення (макрофаги, дегенеративно змінені лейкоцити, гістіоцити, плазмоцити, лімфоїдні елементи, багатоядерні клітини) та створюються умови для росту патологічних мікроорганізмів (кокова інфекція, гриби роду Кандида, гарднерела, хламідії). Так, кокова інфекція спостерігається у третини (32,4 %) пацієток основної групи (див. табл. 5.2, рис. 5.3, 5.4, 5.5), що більше ніж у 2 рази перевищувало частку таких жінок у групі порівняння та контролю (14,7 та 12,0 % відповідно,  $p <$

0,05).

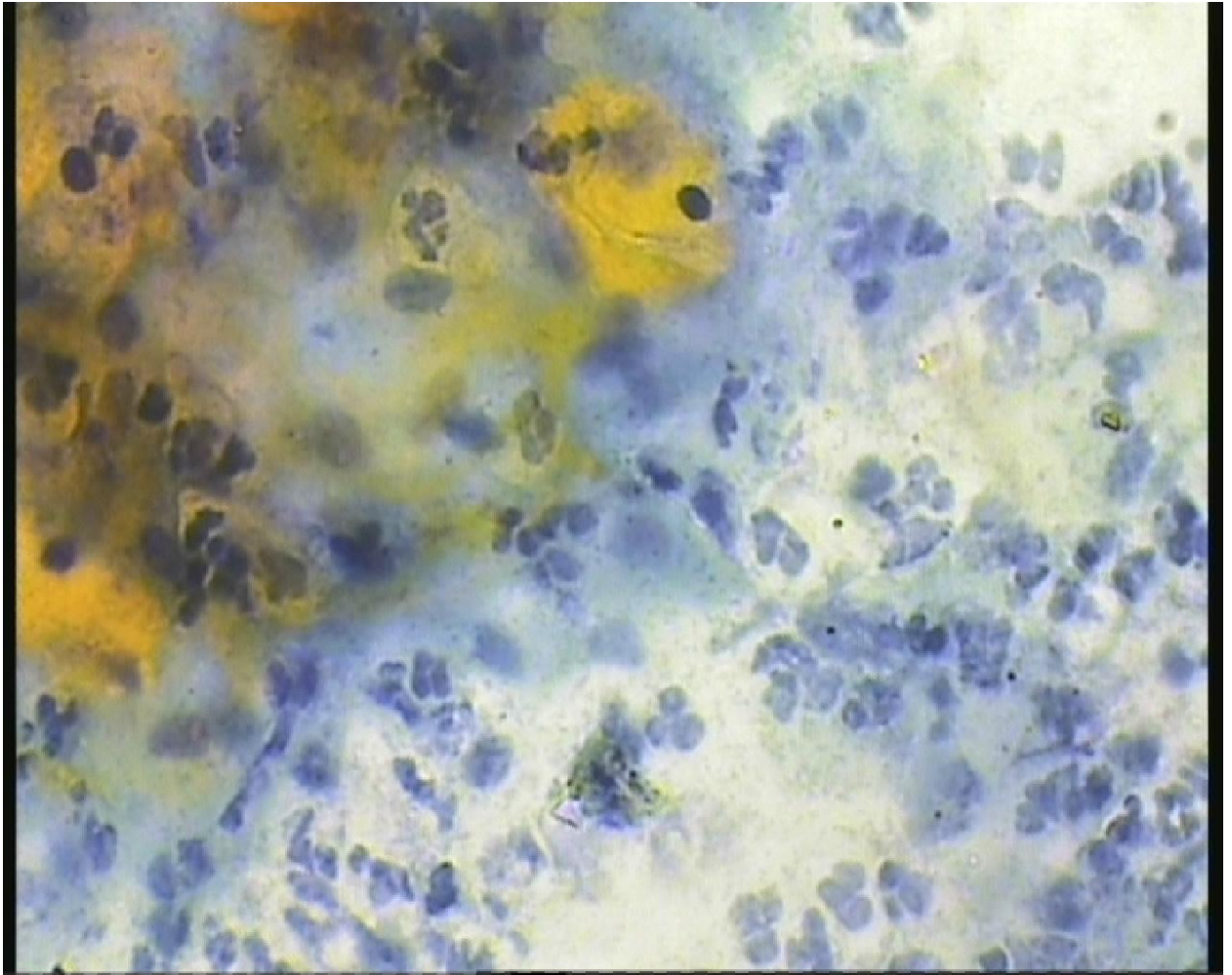


Рисунок 5.3 – Цитограма вагітної основної групи при запальному процесі, стафілококовій інфекції, наявні дрібні коки, лейкоцити, дистрофічно та дегенеративно змінені еозинофільні клітини, Фарбування за Папанікалау x 600

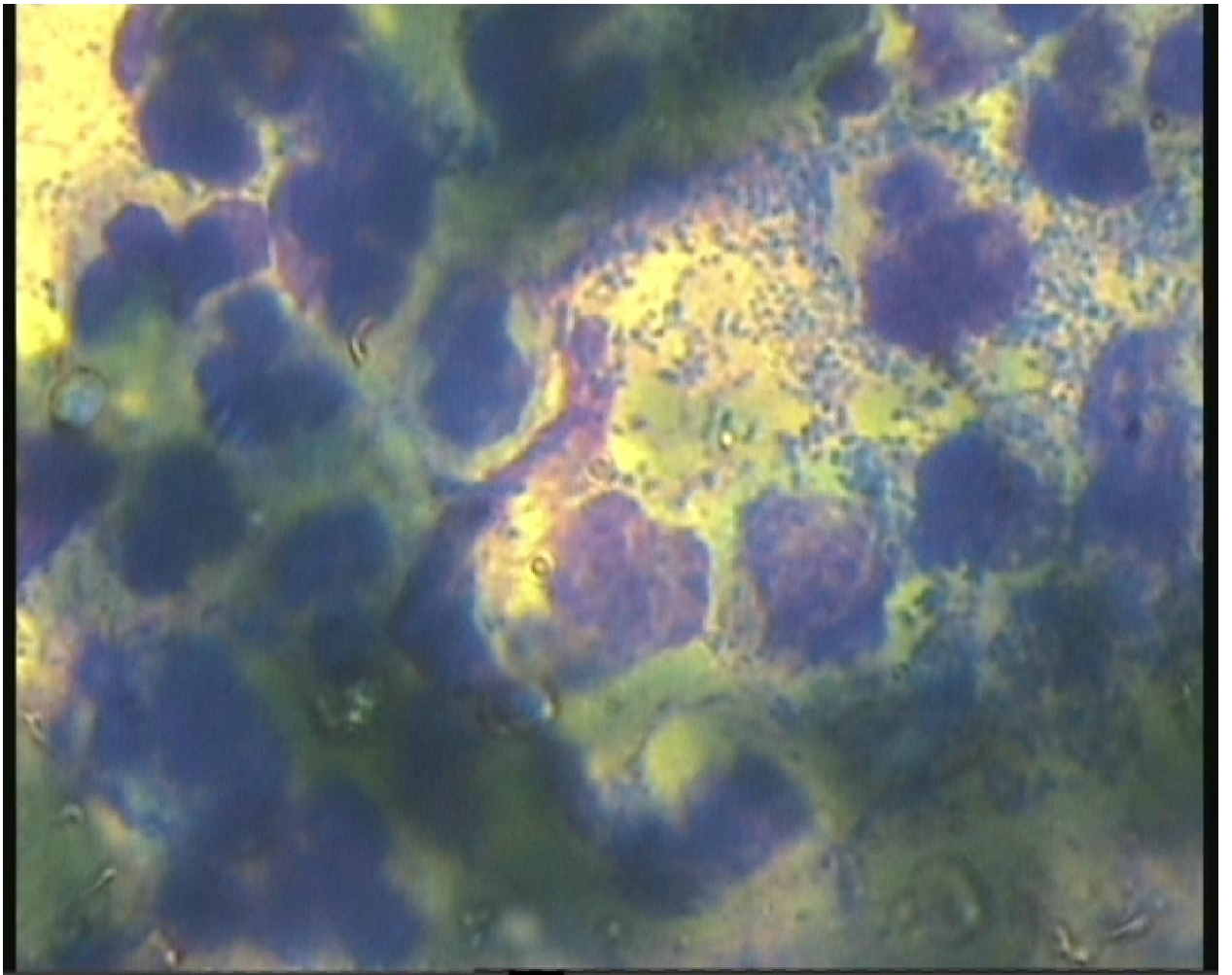


Рисунок 5.4 – Цитограма вагітної основної групи при стафілоковій інфекції. Візуалізується велика кількість лейкоцитів, дрібна кокова мікрофлора. Фарбування за Паненгеймом x 900

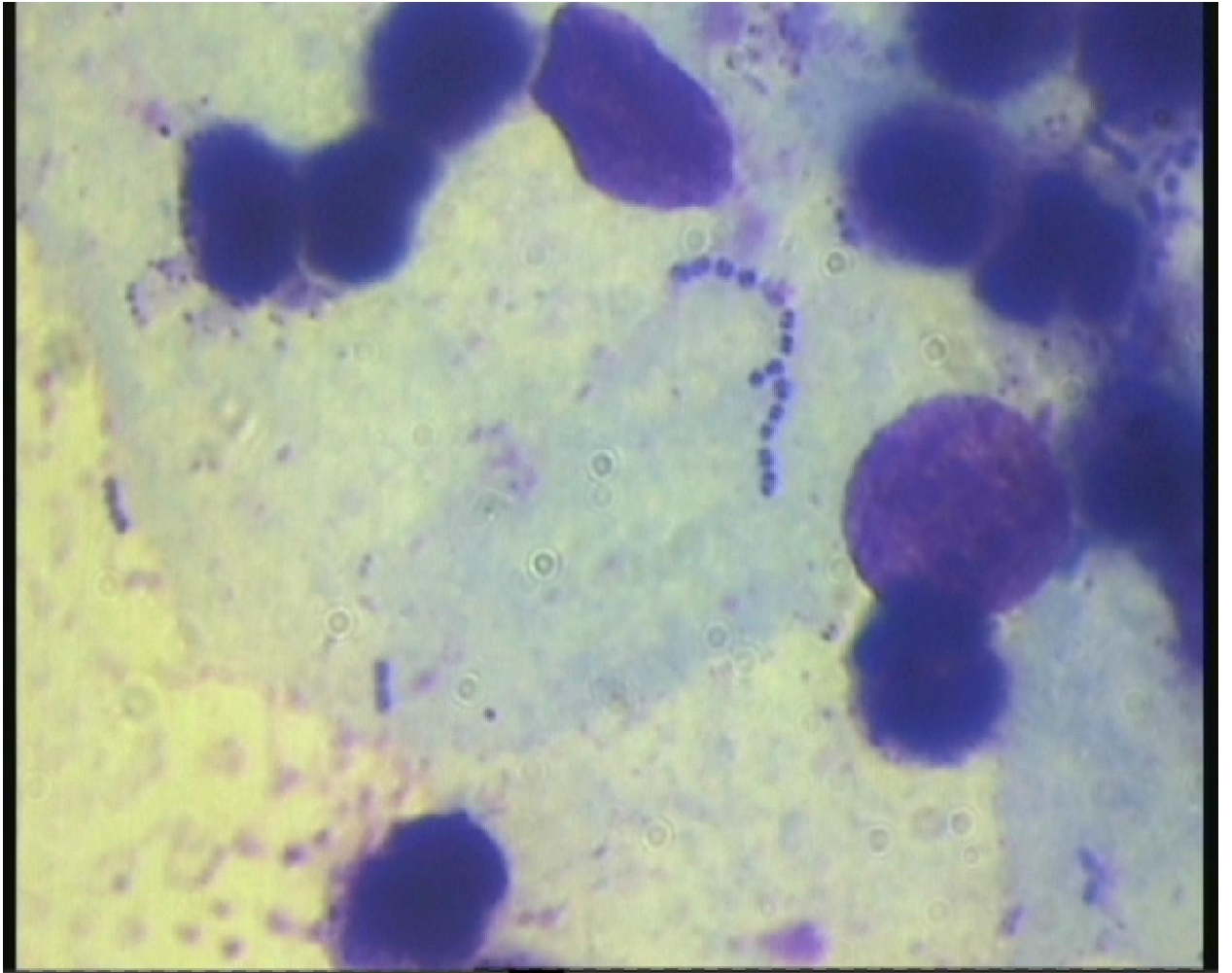


Рисунок 5.5 – Цитограма вагітної основної групи при стрептококовій інфекції. Серед елементів запалення наявні коки, розташовані ланцюжками (стрептококи). Фарбування за Паненгеймом x 900

Найчастіше візуалізувались гриби роду Кандида (див. табл. 5.2, рис. 5.6), які виявлялись більше, ніж у третини жінок основної групи (35,3 % проти 15,4 % у групі порівняння та 8,0 % в контрольній групі,  $p < 0,05$ ).



Рисунок 5.6 – Цитограма вагітної основної групи при кандидозі. Наявні лейкоцити, змішана кокова мікрофлора та псевдоміцелій гриба роду *Candida* spp. Фарбування за Паненгеймом x 900

Як видно з даних таблиці 5.2 у чверті пацієток основної групи **помітний** гарднерельоз (23,5 % проти 7,7 % у групі порівняння та 2,0 % в контрольній групі,  $p < 0,05$ ) та хламідіоз (26,5 % проти 7,7 % та 4,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ) – рисунки 5.7 та 5.8.

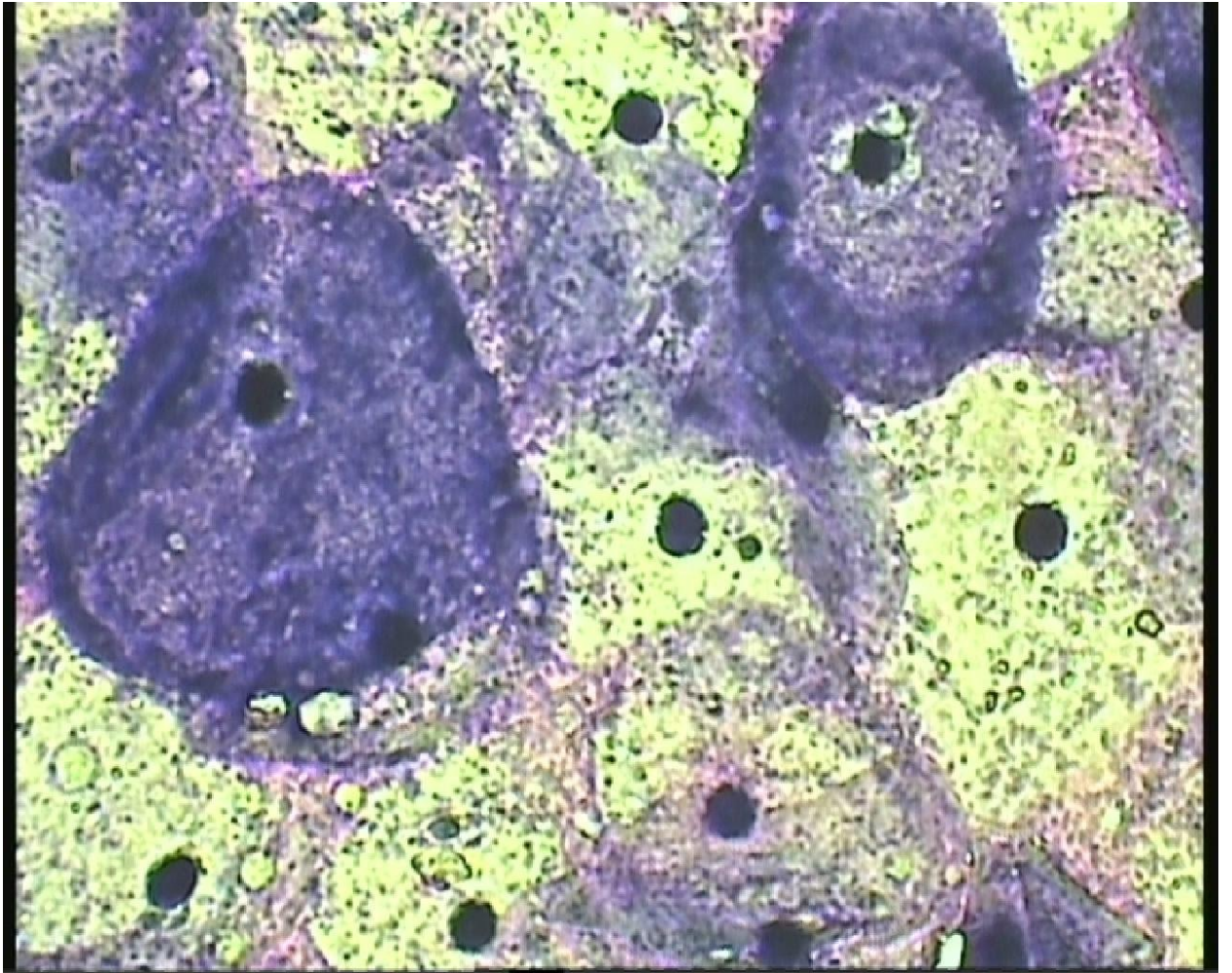


Рисунок 5.7 – Цитограма вагітної основної групи при гарднерельозі. Наявні дві темні ключові клітини, адгезія, кокобактерії на поверхні клітин, наявні клітини без адгезії. Фарбування за Паненгеймом x 600

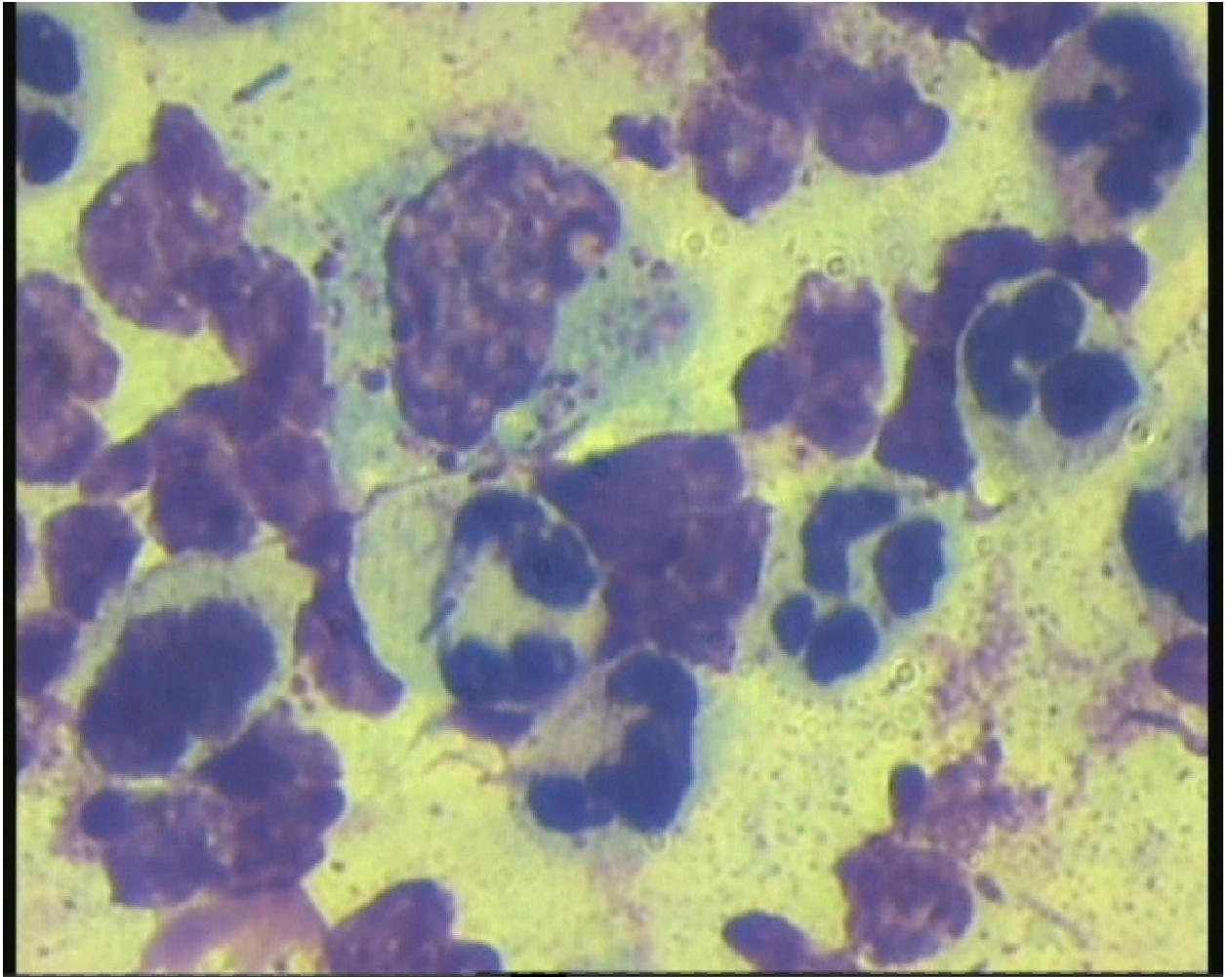
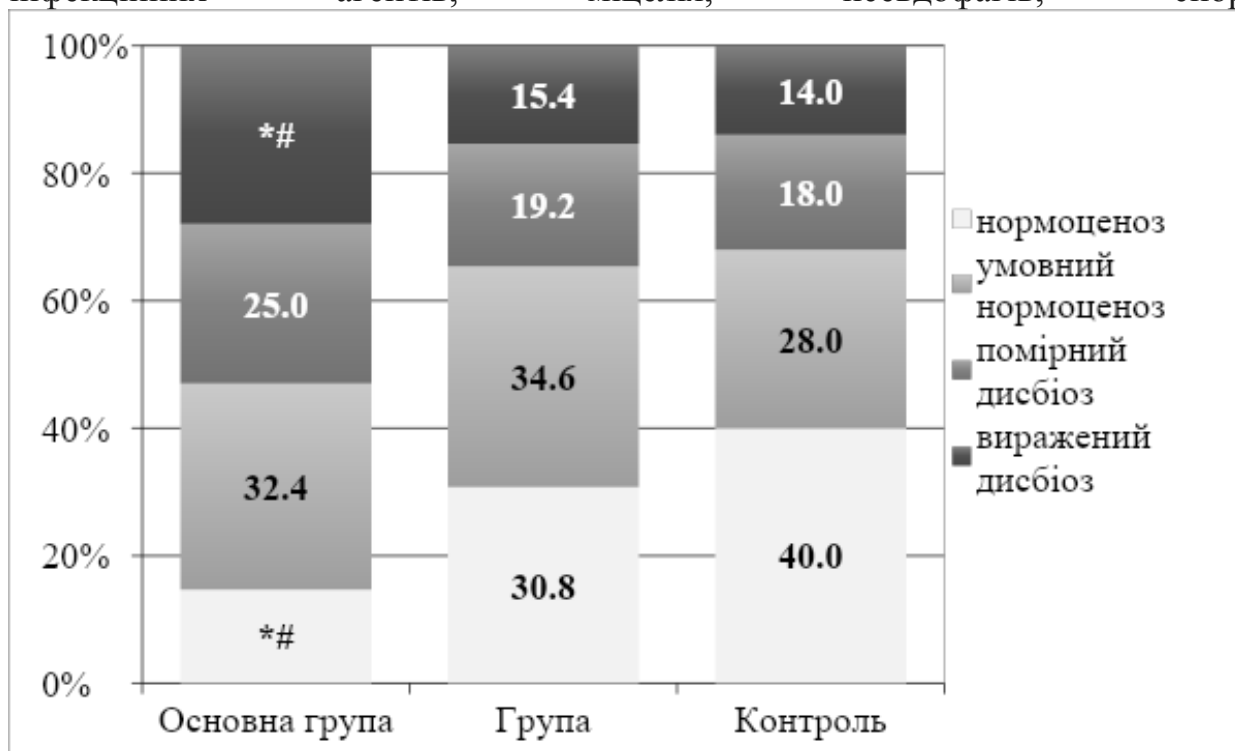


Рисунок 5.8 – Цитограма вагітної основної групи при хламідіозі. Наявні елементи хронічного запалення, дегенеративно змінена клітина з цитоплазматичними включеннями типу елементарних тілець. Фарбування за Паненгеймом x 900

У частини жінок всіх груп **спостерігали скарги на біль** різної інтенсивності, що можуть бути обумовлені дизбіозом піхви (надмірні піхвові виділення, свербіж, набряк та гіперемія слизової): 32,4 % пацієток основної групи проти 14,7 % та 10,0 % жінок групи порівняння та контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Застосування рН-метрії виявило рН піхвового вмісту більше 4,5 у 35,3 % пацієток (проти 13,5 % та 8,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ), позитивний амінотест **зафіксовано** у 23,1 % проти 7,7 % та 4,0 %,  $p < 0,05$ ).

Інтегральний аналіз результатів мікробіологічного та мікроскопічного обстежень, клінічних ознак та додаткових тестів дозволив роз**поділити** жінок обстежених група за станом біоценозу піхви, згідно класифікації Кира (рис. 5.9). Лише у 14,7 % жінок основної групи стан піхви оцінювався як нормоценоз (проти 30,8 % та 40,0 % вагітних групи порівняння та контрольної групи,  $p < 0,05$ ), у 32,4 % - як умовний нормоценоз (знижена кількість лактобактерій, культурологічним дослідженням **виявлено** наявність грампозитивних коків, грамнегативних паличок, **присутні** поодинокі суб'єктивні скарги), у 25,0 % - помірний дисбіоз (підтверджений

культурологічно та мікроскопічно бактеріальний вагіноз з клінічними проявами та позитивними тестами додаткових досліджень – рис. 10) і у 27,9 % - виражений дисбіоз піхви (полімікробна картина мазка, велика кількість лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин, виражений фагоцитоз, різних інфекційних агентів, міцелія, псевдофагів, спор,



вагініт з вираженими клінічними проявами).

\* - різниця достовірна відносно показника вагітних контрольної групи ( $p < 0,05$ );

# - різниця відносно жінок без плацентарної недостатності достовірна ( $p < 0,05$ ).

Рисунок 5.9 – Розподіл жінок після перенесеного грипу за типом біоценозу піхви



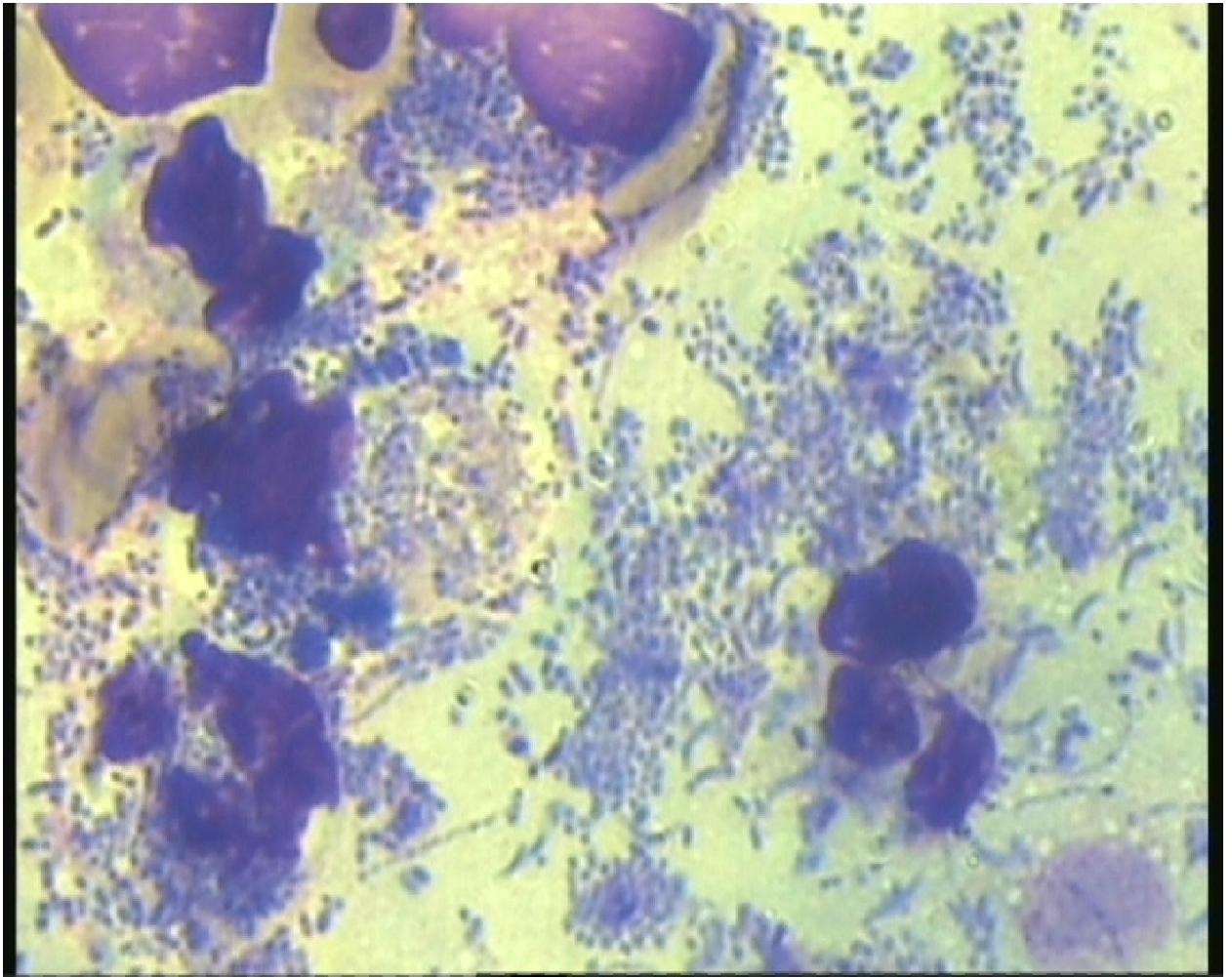


Рисунок 5.10 – Цитограма вагітної основної групи при вагінозі, спричиненому стафілококами та морфотипом *mobiluncus* (зігнуті, загострені тонкі палички). Фарбування за Паненгеймом x 900

Мікробний пейзаж піхви у вагітних з плацентарною недостатністю після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності за частотою виявлення мікроорганізмів при КОЕ  $10^4$  і вище характеризується підвищеною частотою виявлення патогенної мікрофлори: стафілокок епідермальний (22,1 %), стафілокок гемолітичний (14,7 %), стафілокок епідермальний з гемолітичними властивостями (36,7 %), гарднерела (27,9 %), кишкова паличка (33,8 %), клебсієла (14,7 %), хламідія (32,4 %), уреаплазма (23,5 %) та мікоплазма (26,5 %). Найвища частота виявлення грибів роду Кандида (39,7 %). Виявлені порушення відбуваються на тлі пригнічення нормальної мікрофлори: біфідобактерії спостерігали лише у 17,6 % жінок, лактобактерії (25,0 %). У більшості обстежених контамінація піхви носить асоціативний характер.

У переважної більшості (64,7 %) вагітних виявляється II (запальний) тип мазка, зумовлений різноманітною патогенною мікрофлорою з великою кількістю лейкоцитів (41,2 %) на тлі відсутності паличок Дедерлейна (лактобактерій).

32,4 % пацієнток мали скарги різної інтенсивності, що можуть бути зумовлені дисбіозом піхви (надмірні піхвові виділення, свербіж, набряк та гіперемія слизової), рН піхвового вмісту більше 4,5 – у 35,3 % пацієнток, позитивний амінітест – у 23,1 %

Лише у 14,7 % жінок стан піхви, згідно класифікації Кира, оцінюється як нормоценоз, у 25,0 % - помірний дисбіоз і у 27,9 % - виражений дисбіоз піхви.

Фізіологічна імуносупресія при вагітності в асоціації з імуносупресивним впливом грипу, зміна кислотності середовища під впливом гормонів гестації порушують мікробну рівновагу біоценозів слизових оболонок вагітної.

Акушерські та перинатальні ускладнення у жінок після перенесеного грипу можуть бути частково опосередковані порушеннями мікробіому піхви, особливо беручи до уваги останні дані про можливість мікроорганізмів проникати до матки та плода. Оцінка стану мікробіоти таких жінок та його корекція при необхідності мають бути складовою тактики ведення вагітних після грипу, перенесеного у ранніх термінах вагітності.

## Розділ 6

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

Доведено, що грип у вагітної супроводжується підвищеним ризиком викидня, передчасних пологів, мертвонароджень, смертності новонароджених та низькою вагою при народженні [Cantu J, Tita AT.2013 Rasmussen SA 2012]. Повідомлення про грипоподібну хворобу при вагітності корелюють із п'ятикратним збільшенням перинатальної захворюваності та смертності [Memoli MJ, 2013 Pierce M, 2011]. 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.

Кінцевою точкою негативного впливу несприятливих процесів в організмі матері при захворюванні на грип є формування фетоплацентарної недостатності, основа якої - порушення матково-плацентарного кровотоку [Киселёв, О.И. 2014]. 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, ймовірно, 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 плоду і новонародженого [Шпак І.В. 2013].

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 плоду після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності, залишаються поза увагою. Не розроблено також рекомендацій щодо ведення вагітності цієї категорії жінок.

Після проведення повного клініко-анамнестичного дослідження встановлено, що перенесений у ранніх термінах вагітності сезонний грип з тяжким перебігом (згідно всіх класифікацій) та розвитком високої частоти ускладнень при додаткових факторах ризику, можна асоціювати з високою частотою фето-плацентарної дисфункції (56,7 %) та ускладнень, що потребує розробки тактики ведення такої категорії вагітних.

Дослідження, які були комплексними щодо відношення до гомеостазу пацієнок впродовж першого триместру вагітності після перенесеного грипу, під час цієї вагітності, виявили його порушення, які мають взаємозв'язок з плацентарною дисфункцією: НК-цитотоксичність, зміни, зі зміщенням в бік запального цитокінового профілю, прокоагулянтний стан системи гемостазу.

Для підтвердження ролі високої НК-цитотоксичності, цитокінового дисбалансу, дефіциту вітаміну D та ендотеліальної дисфункції (зростання D-димеру та фактору Віллебрандта) у виникненні плацентарної дисфункції (ПД) після перенесеного грипу проведено кореляційний аналіз (табл. 6.1) між цими показниками та ранніми ознаками ПД (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 цитокінів ( $r=-0,68$ ) та сильний прямий зв'язок ( $r=0,65$ ) з рівнем вітаміну D. Аналогічного спрямування зв'язки виявлені для естрогену, проте їх сила була меншою. Обернений зв'язок середньої сили встановлено між рівнем PlGF в крові, достатня забезпеченість яким необхідна для нормального формування та розвитку плаценти, та ознаками дисбалансу імунітету, а також більш сильний прямий зв'язок з рівнем вітаміну D ( $r=0,51$ ).

Таблиця 6.1

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

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

Сильна обернена кореляція виявлена між PlGF 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 у даній категорії вагітних, що **дасть змогу** знизити частоту плацентарної недостатності та інших акушерських і перинатальних ускладнень.

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

**В наш час** єдиним препаратом з доведеною профілактичною дією при профілактиці великих акушерських синдромів, виникнення яких пов'язують з недостатністю ремодуляції спіральних артерій та порушенням формування плаценти, є ацетилсаліцилова кислота, хоча переважна більшість досліджень проводилась з вивчення застосування аспірину для профілактики преєкламписії [ ]. Одночасно точний механізм позитивного впливу невідомий, однак висловлюються припущення, що ангіопротекторна дія зокрема зумовлена впливом на секрецію цитокінів та пригніченням апоптозу [Panagodage S., Yong H.E., Da Silva Costa F. 2016]. Механізм впливу аспірину на варіабельність АТ невідомий, однак можна припустити, що препарат має ангіопротективну дію внаслідок впливу на продукцію цитокінів і зниження апоптозу.

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) має протизапальну, знеболювальну, жарознижувальну дію, пригнічує агрегацію тромбоцитів. Механізм дії пов'язаний з необоротним пригніченням активності циклооксигенази (ЦОГ) I і II типів шляхом її ацетилювання. В результаті блокуються реакції арахідонового каскаду – синтез ейкозаноїдів і порушується утворення простагландинів P<sub>g</sub>A<sub>2</sub>, P<sub>g</sub>D<sub>2</sub>, P<sub>g</sub>E<sub>2</sub>, P<sub>g</sub>F<sub>2a</sub>, тромбоксану TxA<sub>2</sub>, простацикліну P<sub>g</sub>I<sub>2</sub>. Ацетилсаліцилова кислота пригнічує активацію NF-κB – фактора транскрипції генів, який необхідний для синтезу деяких запальних цитокінів (IL-1, IL-6, ФНП-α), завдяки чому знижується активність хронічного запального процесу.

Ацетилсаліцилова кислота зменшує гіперемію, ексудацію і проникність капілярів в осередку запалення. Гальмує активність гіалуронідази, пригнічує продукцію АТФ, обмежуючи енергетичне забезпечення запального процесу.

Ацетилсаліцилова кислота порушує реакцію склеювання (агрегації) тромбоцитів і веде до деякого подовження часу кровотечі. Це пов'язано з тим, що АСК необоротно блокує ЦОГ в тромбоцитах і порушує в них синтез тромбоксану А<sub>2</sub>. Після застосування препарату синтез тромбоксану різко скорочується і на цьому тлі переважає синтез простацикліну. Простациклін пригнічує агрегацію тромбоцитів, порушує утворення тромбоцитарних тромбів, покращує плинність крові і попереджає спазм дрібних судин (покращує реологічні властивості мікроциркуляторного русла). Ацетилсаліцилова кислота збільшує фібринолітичну активність плазми, знижує концентрацію вітамін К-залежних факторів згортання крові (II, VII, IX, X).

Рекомендовано комбіноване застосування аспірину з дипіридамолом. Антиагрегантна дія їх комбінації зумовлена різними біохімічними механізмами. Аспірин інактивує фермент ЦОГ в тромбоцитах, попереджає утворення тромбоксану А<sub>2</sub> - потужного індуктора агрегації тромбоцитів і вазоконстрикції. Дипіридамол інгібує захоплення аденозину в еритроцитах, тромбоцитах і ендотеліальних клітинах. Також аспірин інгібує тільки агрегацію тромбоцитів, дипіридамол додатково гальмує активацію і адгезію тромбоцитів. При комбінації цих препаратів спостерігається синергічний ефект.

Завдяки здатності гальмувати агрегацію тромбоцитів, перешкоджати утворенню тромбів, покращувати мікроциркуляцію при вагітності дигіридабол уповільнює дистрофічні процеси в плаценті, усуває гіпоксію тканин плоду і відновлює плацентарний кровообіг [Акинъшина С.В., Бицадзе В.О., Макацария А.Д. 2017 Новикова С.В., Цивцивадзе Е.Б.]. Крім цього, препарат перешкоджає склеюванню тромбоцитів і утворенню тромбів, особливо при одночасному прийомі з ацетилсаліциловою кислотою [Dodd J.M., McLeod].

Доведені різноманітні фармакологічні дії дигіридаболу на судинну систему: антиагрегантний, вазодилатуючий, ангіопротекторний, стимуляція ангіогенезу, покращення мікроциркуляції. Окрім цього, він має антиоксидантний, нейропротекторний, метаболічний та антистресорний ефекти [Карева Е.Н. 2016. ]. Дигіридабол здатний стимулювати продукцію інтерферону, одночасно пригнічує синтез прозапальних цитокінів (ІЛ-2 та ФНП).

Вазодилатируюча дія дигіридаболу також пов'язана зі здатністю потенціювати синтез оксиду азоту ендотеліоцитами [Balakumar P., Nuo Y.H.]. Дигіридабол також має антиоксидантну активність, усуває продукти вільнорадикального окислення шляхом передачі електронів від гідрофільних і гідрофобних молекул, що сприяє підвищенню судинної протекції. Крім того, дигіридабол пригнічує утворення вільних радикалів в тромбоцитах і ендотеліальних клітинах, що призводить до поліпшення окислювально-відновних клітинних реакцій. У багатьох експериментальних дослідженнях продемонстровано, що нейтралізація вільних радикалів попереджає розвиток патологічної вазореактивності і порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру [Ciacciarelli M., Zerbinati C.].

При порушенні гормональної функції плаценти, появі клінічних ознак загрози переривання вагітності, а також враховуючи здатність прогестерону регулювати імунітет, призначаються прогестагени. Певні переваги має призначення дідрогестерону, який повторює всі властивості ендогенного прогестерону, необхідні для підтримки вагітності, але позбавлений небажаних для вагітності ефектів (антигонадотропного, антиестрогенного, глюкокортикоїдного, антимінералокортикоїдного). Численними дослідженнями доведена його безпечність та відсутність тератогенного ефекту.

При екстремально високих рівнях НК-цитотоксичності, загрози звичного невиношування може бути застосований внутрішньовенний імуноглобулін.

Незважаючи на інтенсивні дослідження, роль НК-клітин і методи корекції їх функціональної активності в репродукції залишаються суперечливими. Однак уже зараз можна стверджувати, що НК-клітини є імунологічним маркером неблагополуччя в процесі настання і розвитку вагітності.

Незважаючи на відсутність єдиних стандартизованих норм і правил визначення НК-клітин у периферичній крові, в світових імунологічних клініках по репродуктології аналіз на вміст і активність НК-клітин є

обов'язковим діагностичним маркером для розрахунку ризиків невдач вагітностей [ Seshadri S, Sunkara S.; Агнаева А.О., Беспалова О.Н.]. Функціональна активність НК-клітин може бути критерієм для призначення імунomodуючої терапії, зокрема внутрішньовенного введення імуноглобулінів (ВВІГ), а також маркером контролю її ефективності [Плужникова Т.А., Михнина Е.А., Moraru M, Carbone J, ].

Нами підтверджена роль дефіциту вітаміну D у виникненні плацентарної недостатності після перенесеного грипу. Дослідниками показаний оптимізуючий вплив вітаміну на неспецифічні механізми захисту та адаптивний імунітет: здатність до зниження вироблення запальних цитокінів при збільшенні вироблення протизапальних цитокінів, таких як ІЛ-10 [Carlberg C, Haq A.2018; Aranow C. 2018]. Відомо, що дефіцит вітаміну D пов'язаний з підвищеною сприйнятливістю до інфекції, зокрема до грипу [Nanri, A., Nakamoto, K., 2016], а іншого боку, вітамін D **сприяє** імплантації, **росту** і розвитку плода, контролює синтез деяких гормонів плаценти [Мальцев и др.2016 ]. **Продемонстровано** також, що дефіцит вітаміну D може відігравати несприятливу роль у перебігу грипу та його наслідках при вагітності [ Grant WB, Cannell JJ. 2010]. Зважаючи на отримані нами дані та дані інших дослідників, ми вважали за потрібне включити до лікувально-профілактичного комплексу препарати вітаміну D при визначенні його субоптимального або дефіцитного рівня.

Важливим етапом попередження захворюваності вагітних на грип є щеплення проти грипу, яке може проводитись як на етапі планування вагітності, так і на будь-якому терміні вагітності до або в період захворюваності на грип. У разі захворювання на грип вагітною після щеплення захворювання має легкий перебіг і **не супроводжується ускладненнями** вагітності.

Важливе значення мають організаційні заходи з проведення санітарно-просвітницької роботи серед населення, подружніх пар, що планують вагітність, вагітних та членів їхніх сімей (поради здоровим та пам'ятка для хворих на грип – додаток 3, 4 клін.протоколи 2019; наявність доступної інформації у жіночих консультаціях, центрах планування сім'ї, поширення друкованих матеріалів).

Лікарям жіночих консультацій **пропонують проводити** ретельний збір анамнезу та клінічне обстеження, при необхідності лабораторну діагностику з метою своєчасного виявлення грипу, інформувати пацієнтку про можливість виникнення ускладнень. Вагітні з проявами ГРВІ підлягають госпіталізації незалежно від терміну вагітності.

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 бажане 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).

Комплексне обстеження жінок високого ризику плацентарної дисфункції у 21-23 тижні вагітності полягає в проведенні доплерометричного дослідження з визначенням III артерії пуповини і маткової артерії та кардіотокографії (КТГ), оцінка БПП та варіабельності ЧСС плода (показник STV). При зростанні III маткових артерій та артерії пуповини рекомендовано проведення доплерометрії з визначенням III середньої мозкової артерії плода та розрахунком церебро-плацентарного індексу (ЦПІ) кожні 2 тижні в поєднанні з STV-тестом. При визначенні ознак порушення стану плоду (затримка росту, дистрес плода), які є основними клінічними проявами плацентарної недостатності, ведення вагітності згідно відповідних клінічних протоколів – при необхідності госпіталізація. У III триместрі при високому ризику та попередніх ознаках порушення стану плоду - доплерометрія з визначенням III маткових артерій, артерії пуповини, середньої мозкової артерії плода з розрахунком ЦПІ та КТГ, **якщо можливо щотижневе**. При критичних станах плода консилиумом лікарів, за участі неонатолога та анестезіолога, приймається рішення про розродження. Пологи ведуться в залежності від акушерської ситуації під постійним моніторингом стану плода.

Профілактика розвитку плацентарної недостатності після перенесеного грипу полягає, перш за все, у щепленні від грипу на преконцепційному 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).

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 загрозі переривання до 32 тижнів 75 мг один раз на добу перед сном;

2 – дипіридамо́л 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;

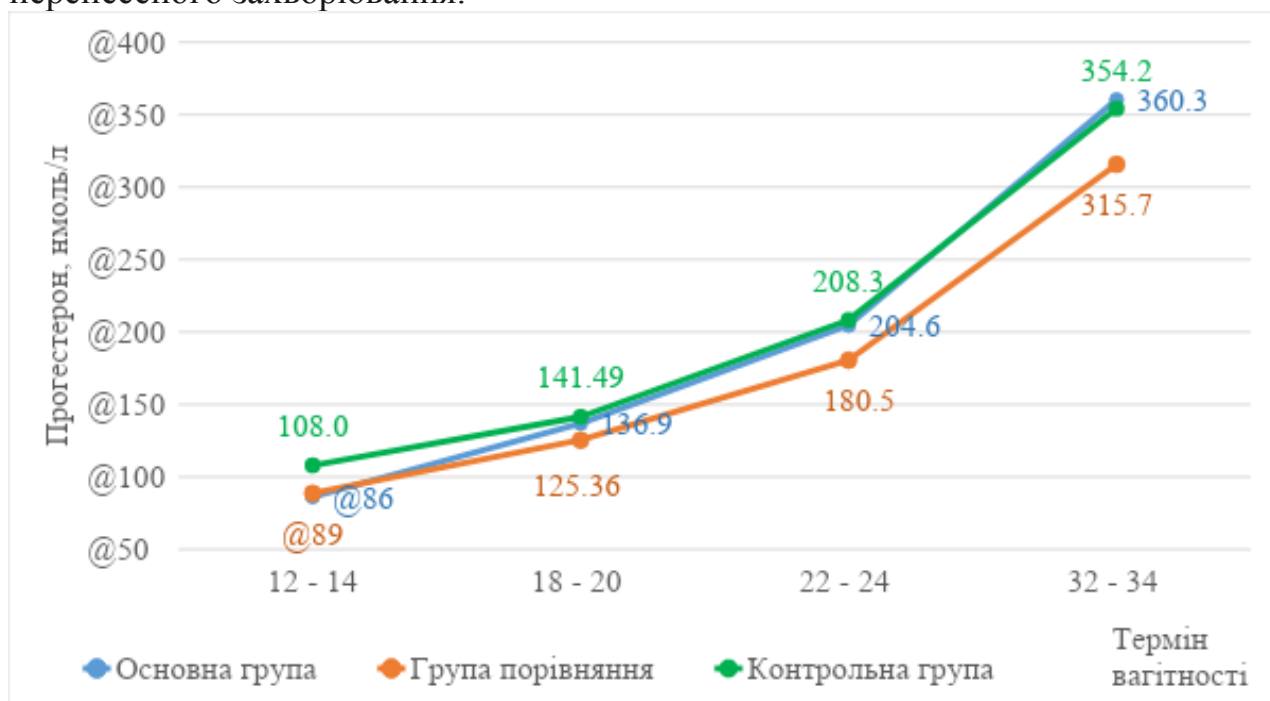
4 – при екстремально високих рівнях НК-цитотоксичності, загрозі звичного невиношування – внутрішньовенний імуноглобулін 25 мг двічі через дві доби в умовах стаціонару;

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



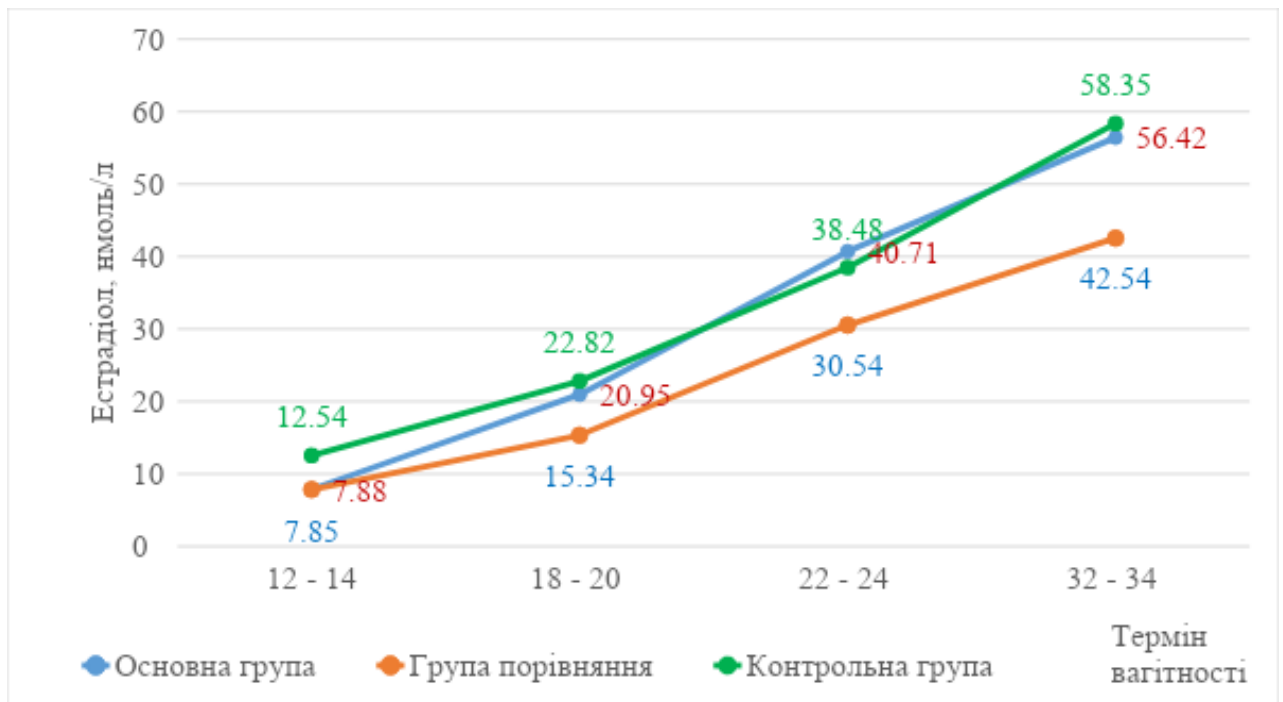
б – при наявності дисбіозу – патогенетичне лікування **проводять залежно** від збудників, а після цього **обов'язково призначають** курс пробіотиків.

Щоб перевірити ефективність комплексу лікувально-профілактичних заходів, який ми пропонуємо, було відібрано 80 вагітних жінок після перенесеного грипу на 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.



Проведений динамічний моніторинг після 1 місяця показав покращення гормональної функції плаценти на тлі застосування рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу. Так, знижений до лікування рівень прогестерону (рис. 6.1) 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 **впродовж** вагітності був **зниженим**.

Рисунок 6.1 – 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. 6.2).

Рисунок 6.2 –Рівень естрадіолу в крові жінок після перенесеного грипу в динаміці вагітності, залежно від тактики її ведення, нмоль/л

Нами встановлено негативний вплив порушень імунітету на виникнення плацентарної дисфункції після перенесеного грипу. Застосування відповідної терапії з імуномодулюючими властивостями **дало змогу** знизити небезпечно підвищений рівень НК-цитотоксичності у жінок основної групи (табл. 6.2). Так, через місяць після початку лікування НК лізис 1:10 знизився з 24 [15; 30] до 17 [13; 21] ( $p < 0,05$ ), **був нижчим** відносно групи порівняння 21 [16; 30] ( $p < 0,05$ ) і не відрізнявся від значень контрольної групи. Така ж динаміка спостерігалась і для іншого показника - НК лізису 1:20. У жінок групи порівняння не **помітили** суттєвого зниження відповідних показників, які залишились **вищими** відносно показників жінок контрольної групи, що створювало несприятливі умови для розвитку вагітності і сприяло виникненню плацентарної недостатності.

Таблиця 6.2

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

Показник НК-цитотоксичності, %	Група обстежених				
	Основна група, n = 40		Група порівняння, n = 40		Контрольна група, 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]

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 цитокиновий профіль вагітних основної групи (табл. 6.3), 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 цитокинового профілю, який характеризувався прозапальним дисбалансом.

Таблиця 6.3

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

Показ- ник, 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;	9,0* [6,0;	6,2 [5,4; 7,1]

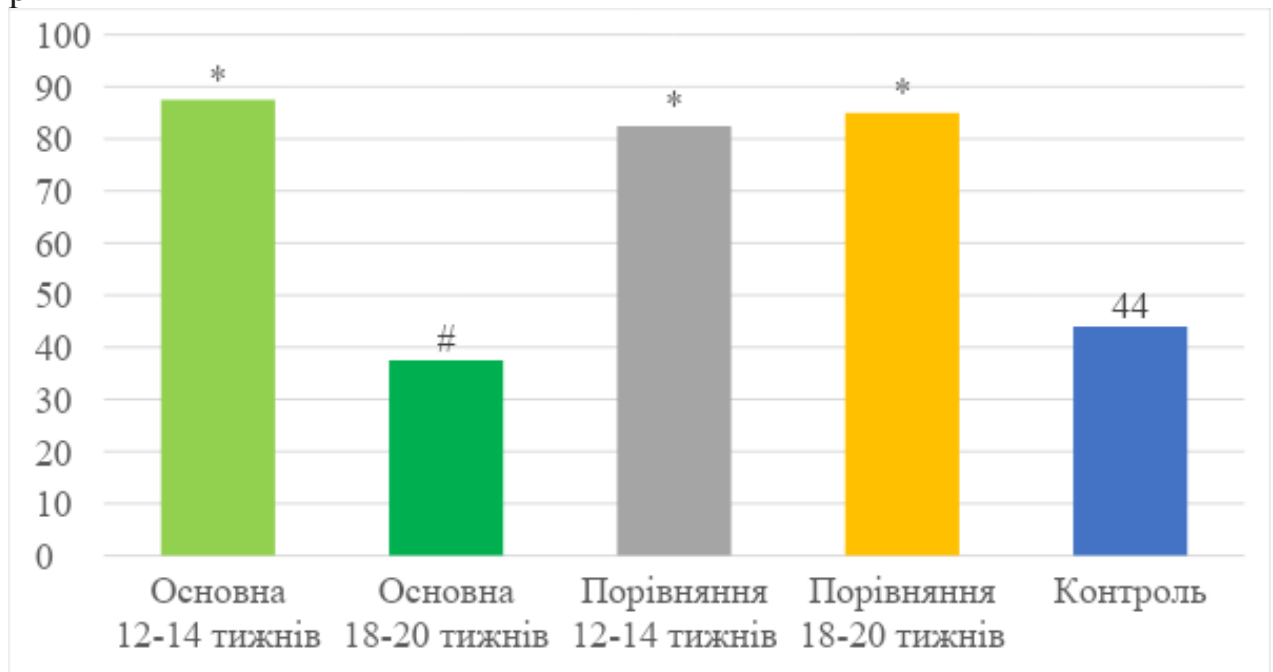
			13,4]	11,2]	
ІІ-10	6,9 [3,5; 8,4]	7,4 [3,5; 8,4]	6,7 [4,0; 9,3]	6,5 [4,1; 9,5]	5,3 [4,8; 7,2]
ІІ-1/ ІІ-10	1,36 * [1,12; 2,51]	0,82 #^ [0,42; 1,16]	1,34 * [1,14; 2,27]	1,25 * [0,96; 2,06]	0,93 [0,57; 1,12]

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 ( $p < 0,05$ ).

Як видно з даних рисунку 6.3, застосування в терапії препаратів вітаміну D **дало змогу** суттєво знизити частку жінок основної групи з неоптимальними рівнями цього вітаміну з 87,5 % до 37,5 % ( $p < 0,05$ ), **одночасно** 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 залиш**а**лась на рівні



вищому за 80 %, що майже в 2 рази перевищувало відповідну частку жінок контрольної групи – 44,0 % ( $p < 0,05$ ).

\* - 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 ( $p < 0,05$ )

Рисунок 6.3 – Частка пацієнок зі зниженим рівнем вітаміну D, жінок після перенесеного грипу, в динаміці вагітності залежно від тактики її ведення, %.

У жінок основної групи на тлі рекомендованої терапії спостерігається зниження протромботичної спрямованості стану системи гемостазу (табл. 6.4). На тлі реального зростання кількості тромбоцитів спостерігали зниження їх агрегаційної активності з 63,6 [52,1; 77,3] до 51,2 [44,5; 61,1] % ( $p < 0,05$ ). На такий напрямок змін вказує також 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 6.4

Показники системи гемостазу 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	
Кількість тромбоци-тів, 10 <sup>9</sup> /л	253,2 [231,6; 269,1]*	292,4 [264,3; 305,7] #^	249,6 [229,3; 260,4]*	245,7 [220,4; 255,6]*	301,5 [283,2; 317,4]
Індекс АДФ- індукованої агрегації,%	63,6 [52,1; 77,3]*	51,2 [44,5; 61,1] #^	65,2 [54,4; 74,4]*	67,6 [54,5; 72,6]*	47,6 [42,8; 53,4]
Фібрино-ген, г/л	4,4 [4,0; 4,9] *	3,0 [2,5; 3,8] #^	4,5 [4,0; 4,9] *	4,5 [4,2; 4,9] *	3,1 [2,9; 3,4]
Протром- біновий індекс, %	120,7 [104,9; 138,2]	98,4 [87,5; 117,1]	124,6 [99,7; 131,2]	116,3 [100,2; 128,5]	92,5 [81,8; 104,7]
АЧТЧ, с	28,9 [26,9; 29,8]*	33,2 [29,3; 35,2]	28,2 [27,1; 29,3]*	30,4 [29,2; 32,1]*	36,3 [34,8; 37,8]
РФМК-тест, мг/мл	8,8 [8,0; 10,9]*	5,2 [4,0; 6,4]#^	9,0 [8,3; 10,7]*	8,2 [7,1; 9,8]*	4,6 [3,8; 5,4]
D-димер, нг/мл	312,2 [296,4; 329,7]*	214,5 [198,2; 244,2]#^	317,7 [300,3; 333,0]*	295,3 [286,2; 312,5]*	196,2 [182,8; 209,1]
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 ( $p < 0,05$ ).

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 **спостерігали**.

Застосування рекомендованої тактики ведення вагітних після грипу, перенесеного у ранні терміни вагітності дало можливість 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 ( $p < 0,05$ ).

Результати доплерометрії у 32-34 тижні вагітності (табл. 6.5) вказують на кращий стан материнсько-плацентарно-плодового кровотоку у жінок основної групи. Тоді як у жінок групи порівняння **спостерігали** порушення внутрішньо-плацентарного кровотоку: **підвищення** судинної резистентності в спіральних артеріях (ПІ склав  $0,54 \pm 0,02$  проти  $0,45 \pm 0,03$  та  $0,42 \pm 0,02$  у жінок основної та контрольної групи відповідно,  $p < 0,05$ ). Патологічні зміни плодово-плацентарного кровотоку діагностовано у 7 (17,5 %) вагітних. В окремих випадках спостерігалась поява нульового та/або від'ємного кровотоку в фазі ранньої діастолі в артерії пуповини. У артерії пуповини **спостерігали** підвищення ПІ та СДВ порівняно з пацієнтками основної та контрольної групи. Зниження ПІ в середній мозковій артерії плоду ( $1,35 \pm 0,07$  проти  $1,51 \pm 0,07$  та  $1,55 \pm 0,06$  у пацієнток основної та контрольної групи відповідно,  $p < 0,05$ ) та відповідне зменшення ЦПВ ( $1,16 \pm 0,23$  проти  $1,77 \pm 0,18$  та  $1,96 \pm 0,16$  відповідно,  $p < 0,05$ ) може бути ознакою централізації його кровотоку у відповідь на гіпоксію. Такі зміни можуть бути наслідком неповної гестаційної перебудови спіральних артерій внаслідок недостатньої інвазії цитотрофобласту першої та другої хвиль.

Про кращий стан плода на тлі рекомендованої тактики ведення вагітності **говорять** також показники кардіотокограми, оцінка БПП ( $8,75 \pm 0,27$  проти  $6,78 \pm 0,32$  та  $9,74 \pm 0,25$  бала у жінок групи порівняння та контрольної групи відповідно,  $p < 0,05$ ).

Таблиця 6.5

Показники материнсько-плацентарно-плодового кровотоку в 32-34 тижні вагітності після перенесеного грипу залежно від тактики її ведення

Показник кровотоку	Група пацієнток		
	Основна	Порівняння	Контрольна
<b>в спіральних артеріях</b>			
СДВ	1,46±0,03	1,52±0,04	1,47±0,04
ПІ	0,45±0,03#	0,54±0,02*	0,42±0,02
ІР	0,35±0,05	0,35±0,04	0,36±0,03
<b>в термінальних гілках артерії пуповини</b>			
СДВ	2,32±0,18	2,7±0,11*	2,14±0,19
ПІ	0,84±0,04#	0,99±0,02*	0,82±0,06
ІР	0,60±0,05	0,63±0,04	0,53±0,06
<b>в артерії пуповини</b>			
СДВ	3,45±0,14#	4,20±0,15*	3,14±0,11
ПІ	1,21±0,08	1,38±0,08*	1,18±0,06
ІР	0,61±0,09	0,74±0,13	0,59±0,06
<b>в маткових артеріях</b>			
СДВ	2,24±0,14	2,36±0,11	2,14±0,13
ПІ	0,80±0,11	0,95±0,12	0,72±0,09
ІР	0,53±0,08	0,59±0,06	0,51±0,06
<b>в середній мозковій артерії плоду</b>			
СДВ	4,31±0,37	4,02±0,29	4,61±0,36
ПІ	1,51±0,07#	1,35±0,07*	1,55±0,06
ІР	0,77±0,08	0,75±0,09	0,77±0,07
ЦПВ	1,77±0,18#	1,16±0,23*	1,96±0,16

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

# - різниця достовірна щодо показника жінок групи порівняння у відповідному терміні ( $p < 0,05$ )

Аналіз кардіотокограми за критеріями Dawes/Redman показав, що значення показника короткої варіабельності (STV) вище 4,0 (відсутність ацидемії плода) виявлено у 31 (77,5 %) та 47 (94,0 %) пацієнток основної та контрольної групи ( $p > 0,05$ ) проти 23 (57,5 %) жінок групи порівняння ( $p < 0,05$ ). **Одночасно** критичні значення STV нижче 2,5 зафіксовано лише у 2 (5,0 %) вагітних групи порівняння.

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. 6.6), тоді як у пацієток групи порівняння спостерігався суттєво підвищений рівень показників.

Таблиця 6.6

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 плоду	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	-	-
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 була у 10,0 % та 6,0 % жінок основної та контрольної групи проти 27,5 % пацієток групи порівняння ( $p < 0,05$ ). Порухення стану плода в основній групі у вигляді його дистресу або затримки розвитку спостерігали у 17,5 % проти 42,5 % у групі порівняння ( $p < 0,05$ ) та 10,0 % проти 37,5 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Нижчою була також частота прееклампсії (7,5 % проти 25,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ), випадків тяжкої прееклампсії не спостерігалось.

Нижчою була й частота порушень в пологах (табл. 6.7).



Таблиця 6.7

Перебіг пологів 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.	%
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
Тривалість безводного проміжку більше 8 годин	2	5,0	4	10,0	2	4,0
Патологічний прелімінарний період	3	7,5	6	15,0	4	8,0
Слабкість пологової діяльності	2	5,0	5	12,5	3	6,0
Швидкі (стрімкі) пологи	2	5,0	4	10,0	2	4,0
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 ( $p < 0,05$ ).

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

У післяпологовому періоді, після застосування рекомендованого комплексу лікувально-профілактичних заходів, **частота** ускладнень відповідала показникам контрольної групи (табл. 6.8). У 3 рази меншою відносно групи порівняння була частота порушень інволюції матки і у 2 рази – частота пізніх кровотеч.

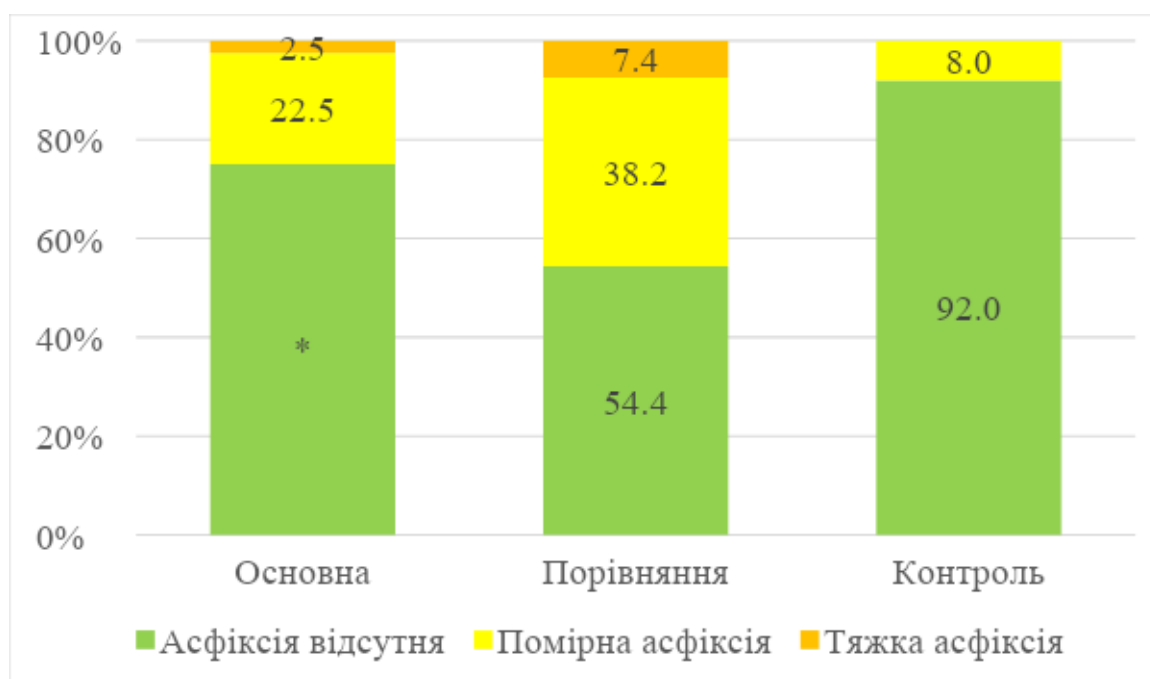
Таблиця 6.8

Перебіг післяпологового періоду у 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.	%
Порушення інволюції матки	2	5,0	6	15,0*	8	4,0
Порушення лактації	2	5,0	4	10,0	3	6,0
Гнійно-септичні ускладнення	1	2,5	3	7,5	1	2,0
Пізня кровотеча	2	5,0	4	10,0*	1	2,0

Примітка. \* - різниця достовірна щодо показника жінок контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Найбільш сприятливі умови для розвитку плода при вагітності, ведення якої здійснювалось згідно наших рекомендацій, сприяли кращому стану плода і новонародженого (рис. 6.4). Так, 2/3 новонароджених народилось без асфіксії (75,0 % проти 54,4 % у групі порівняння,  $p < 0,05$ ).



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

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

Рисунок 6.4 – Частка дітей, народжених в асфіксії, динаміка лікування, %

Як видно з даних таблиці 6.9, 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 **спостерігали** лише у 17,5 % новонароджених основної групи проти 42,5 % дітей групи порівняння ( $p < 0,05$ ). **Варто звернути увагу на** суттєве зниження у 3,3 разів 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 цитокінового шторму) на формування ЦНС плода.

Таблиця 6.9

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 ( $p < 0,05$ ).

Дослідження, що були зроблені в комплексі досліджень гомеостазу пацієнток в першому триместрі вагітності після перенесеного грипу виявили його порушення, які **безпосередньо** і опосередковано мають зв'язок з **наступною** плацентарною дисфункцією: надмірна НК-цитотоксичність, запальні зміни цитокінового профілю, прокоагулянтний стан системи

гемостазу, що підтверджено кореляційним аналізом у процесі дослідження. Дані, які ми отримали, стали теоретичним підґрунтям для дисертаційної роботи шляхом застосування обґрунтованого комплексу на основі патогенетичного аналізу лікувально-профілактичних заходів. В комплекс входить: фактори ризику, які ми оцінюємо в процесі відбору пацієнток, додаткові методи обстежень, комплексний підхід до спостереження за станом вагітної та плода, терапія для профілактики плацентарної недостатності і зменшення негативного впливу імунної відповіді у вигляді гіперімунної реакції (аспірин, дипіридамо́л, прогестагени, внутрішньовенний імуноглобулін, вітамін D).

Перевірка ефективності, яка була проведена в запропонованому комплексі заходів показала його позитивний гормональний вплив на функцію плаценти (нормалізація рівня прогестерону та естрадіолу), зниження гіперімунної реакції імунітету (зниження НК-цитотоксичності, нормалізація цитокінового профілю), нормалізацію вітаміну D та зниження прокоагуляційного потенціалу системи гемостазу.

Створення сприятливих умов для розвитку гестаційного процесу дало можливість знизити частоту виникнення плацентарної недостатності майже у 2 рази до 35,0 % проти 62,5 %, що підтверджено результатами доплерометрії материнсько-плацентарно-плодового кровотоку, покращенням стану плода за результатами кардіотокографії, оцінкою БПП та показника STV. На тлі рекомендованої тактики ведення вагітності після перенесеного грипу суттєво знизилась частота ускладнень вагітності і пологів, порушень стану плоду і новонародженого.

Таким чином, підтверджена висока ефективність дає змогу рекомендувати запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів при вагітності після грипу, перенесеного у ранніх термінах для широкого застосування в акушерській практиці.

## Розділ 7

### АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Грип - найбільш поширене інфекційне захворювання, яке щорічно вражає велику кількість населення у всьому світі, набуваючи характер епідемії чи навіть пандемії. Вагітних жінок відносять до категорій населення більш схильних до розвитку захворювання та тяжчих його ускладнень [15].

Соціальна та демографічна значимість грипу у вагітних зумовлена негативним впливом на перебіг вагітності, репродуктивну функцію жінки, стан плода і новонародженого. Вірус грипу у I триместрі здатен викликати переривання вагітності або вади розвитку плода, пізніше може розвиватися плацентарна дисфункція, затримка росту плоду, його дистрес, прееклампсія, маловоддя, передчасні пологи [14].

Фізіологічна імуносупресія при вагітності, яка перешкоджає відторгненню плоду, знижує здатність організму вагітної протистояти інфекціям [18].

Інфекція грипу під час вагітності продовжує залишатися складною та клінічно важливою проблемою. Постійні зусилля щодо розуміння взаємодії матері, вірусу та імунної системи, як системно, так і локально, допоможуть вдосконалити стратегії профілактики та лікування.

Враховуючи викладене, метою нашого дослідження було – підвищити ефективність прогнозування та профілактики прееклампсії при вагітності після допоміжних репродуктивних технологій шляхом виділення факторів ризику та терапевтичного впливу на патогенетичні ланки.

Відповідно до мети виконані наступні завдання: встановлено частоту виникнення плацентарної дисфункції та обумовлених нею акушерських та перинатальних ускладнень, особливості перебігу вагітності, пологів, стану плоду і новонародженого на фоні грипу; дано оцінку стану материнсько-плацентарно-плодового комплексу (гормональна функція плаценти, материнсько-плацентарно-плодова гемодинаміка, кардіотокографія плода) плаценти на фоні грипу; визначено роль імунних порушень (НК-цитотоксичність, цитокиновий профіль), недостатності вітаміну Д та змін системи гемостазу у виникненні плацентарної дисфункції на фоні грипу; оцінено стан мікробіоти піхви у вагітних після перенесеного грипу; розроблено та оцінено ефективність застосування патогенетично обґрунтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів при вагітності після перенесеного грипу для зниження частоти плацентарної дисфункції та зумовлених нею акушерських і перинатальних ускладнень.

Комплексно обстежено 120 жінок, що перехворіли на грип у I триместрі вагітності (жінки, у яких стався викидень на тлі грипу, не включались в дослідження). У 102 грип був підтверджений експрес-тестами або лабораторно, у 18 діагноз виставлявся клінічно. Для підтвердження використовували експрес-тести у (63 випадки), імуноферментний аналіз (15

випадків), ПЛР (24 випадків). 50 жінок вагітність яких не була ускладнена грипом чи ГРВІ (контрольна група).

Із 120 жінок, що захворіли на грип, 6 (5,0 %) були вакциновані від грипу за 1-3 місяці до початку захворювання, у всіх цих пацієнток грип пройшов у легкій формі без ускладнень, незначні ознаки ФПН були помітними лише в однієї з них. Наступне спостереження за жінками (проспективне дослідження) показало, що у 68 (56,7 %) спостерігались ознаки фето-плацентарної дисфункції у різних термінах вагітності, для наступного аналізу виділено 2 групи: основна – 68 пацієнток з фето-плацентарною дисфункцією, група порівняння – 52 вагітні без ознак фето-плацентарної недостатності.

У 25 пацієнток основної групи і 10 – групи порівняння за клінічними ознаками або експрес-тестами захворювання спостерігалось до 8 тижнів, у 43 та 52 відповідно з 8 по 13 тиждень.

Захворювання на грип у всіх пацієнток мало типовий клінічний перебіг. У всіх випадках початок хвороби був раптовий, з швидким наростанням симптомів, з катаральними та інтоксикаційними проявами. Тяжкий перебіг грипу спостерігали в основній групі майже в 3 рази частіше, ніж у групі порівняння (42,6 % проти 15,4 %,  $p < 0,05$ ). Лихоманка (температура вище  $38^{\circ}\text{C}$ ) спостерігалась практично у всіх пацієнток, які пізніше мали ознаки плацентарної недостатності, та у більшості жінок групи порівняння (95,6 проти 67,8 % відповідно,  $p < 0,05$ ), при цьому у 61,7 % жінок основної групи висока температура трималась 4-6 діб, тоді як у групи порівняння таких було лише 11,5 % ( $p < 0,05$ ). Вищою була і частота інших клінічних проявів грипу, серед яких найчастішим був головний біль (82,4 проти 65,4 %,  $p < 0,05$ ), арталгії та міалгії (63,2 проти 48,1,  $p < 0,05$ ). У 2,5 рази частіше спостерігали утруднення дихання (57,4 проти 23,1 %,  $p < 0,05$ ), геморагічні прояви (носові кровотечі, геморагічні висипи), більше, ніж у 2 рази - диспептичні розлади (тошнота, блювота, діарея).

Важкий перебіг грипу супроводжувався ускладненнями, серед яких найчастіше діагностували бронхіт (25,0 % в основній групі проти 9,3 % у групі порівняння,  $p < 0,05$ ). Висока частота такого важкого ускладнення як пневмонія (17,6 проти 5,7 %,  $p < 0,05$ ), з такою ж частотою в основній групі зустрічались гайморити та фронтити (17,6 % проти 7,7 %,  $p < 0,05$ ). Варто звернути увагу, що у 6 (8,8 %) вагітних основної групи та 1 (1,9 %) жінки групи порівняння були присутні ультразвукові ознаки міокардиту ( $p < 0,05$ ).

Встановлені розбіжності у віковій структурі вагітних після перенесеного грипу залежно від наявності плацентарної дисфункції. Якщо розподіл у групі порівняння не відрізнявся від контрольної групи, то у основній групі перебувала більша частина жінок старших вікових категорій (старше 30 років): 55,9 % проти 17,3 % та 20,0 % серед вагітних групи порівняння та контрольної групи відповідно ( $p < 0,05$ ).

За даними літературних джерел відомо, що у і тяжкості перебігу грипу, і у виникненні плацентарної недостатності суттєву роль відіграє наявність соматичної патології. Аналіз анамнестичних даних встановив вищу частоту

екстрагенітальної патології у вагітних, **які** захворіли на грип, переважно за рахунок групи жінок, у яких пізніше виникла плацентарна патологія. Суттєвим фактором, **щодо цих** цих жінок була наявність ожиріння (42,6 % проти 26,9 % та 18,0 % у групі порівняння та контрольній групі,  $p < 0,05$ ). Вищою виявилась частка жінок з патологією серцево-судинної системи (16,2 % проти 5,8 % та 2,0 %,  $p < 0,05$ ) та вегето-судинною дистонією (26,5 % проти 9,6 % та 8,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Можна **також стверджувати** про суттєво вищу, відносно групи контролю частоту алергій (16,2 % проти 6,0 %,  $p < 0,05$ ).

Виявлено також відмінності між групами вагітних за інфекційним анамнезом. Біля половини жінок, **які** захворіли на грип, вказували на часті ОРВІ, **в** основній групі таких було 61,8 %, у групі порівняння – 42,3 % ( $p < 0,05$ ), а в контрольній групі – лише 14,0 % ( $p < 0,05$  в обох випадках). Майже чверть (23,5 %) вагітних основної групи перенесла запальні гінекологічні захворювання (проти 11,5 % та 4,0 %,  $p < 0,05$ ), кожна 10 (10,3 %) – інфекційну патологію сечовидільної системи.

Жінки, **які** перехворіли на грип у I триместрі вагітності, **котра** пізніше ускладнилась плацентарною дисфункцією, характеризувались ускладненим акушерсько-гінекологічним анамнезом. У 2 рази вищою виявилась частота порушень менструальної функції (17,6 % проти 7,7 % і 6,0 % у групі порівняння та контролі,  $p < 0,05$ ) та іншої гінекологічної патології. Паритет вагітностей не мав суттєвих відмінностей **у** групах обстежених. В анамнезі жінок основної групи **була** вища частота викиднів та завмерлих вагітностей (16,2 % проти 5,8 % та 4,0 % у жінок групи порівняння та контрольної групи,  $p < 0,05$ ), а також загрози переривання вагітності чи передчасних пологів. Акушерський анамнез ускладнений плацентарною дисфункцією мала кожна п'ята жінка основної групи (22,1 % проти 7,7 та 8,0 % у групі порівняння та контролі,  $p < 0,05$ ). Передчасні пологи **зустрічалися** майже у 2 рази частіше, ніж у групі порівняння, проте ця різниця не була **суттєвою**.

При теперішній вагітності у жінок, що перенесли грип на ранніх термінах гестації у 11-14 тижнів вагітності **спостерігали** ознаки порушення функції плаценти: зниження гормональних показників в крові, плацентарного фактора росту та порушення кровотоку – підвищення РІ маткових артерій.

Плацентарна дисфункція у жінок, що перехворіли на грип у ранніх термінах гестації, **зумовила** суттєво вищу частоту **також** інших ускладнень як I, так і II половини вагітності. Так, загроза переривання вагітності **з'являлася більше**, ніж у половині (57,4 %) випадків, загроза передчасних пологів – у 39,7 % жінок. Найчастіше плацентарна дисфункція асоціювалась з дистресом плода (76,5 % проти 13,5 % та 8,0 % у групі порівняння та контролі,  $p < 0,05$ ) та затримкою його росту 54,4 % проти 3,8 % та 4,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ). У третини (32,4 %) жінок основної групи та 13,5 % групи порівняння **констатована** преєклампсія (проти 4,0 % у контрольній групі ( $p < 0,05$  в обох випадках)), **доречі, важкий** перебіг преєклампсії не **спостерігаємо** у контролі, а **у** жінок після перенесеного грипу спостерігався у 8,8 % та 1,9 % при

плацентарній дисфункції і без ( $p < 0,05$ ). **Зафіксована** вища частота як багатоводдя (17,6 %) , так і маловоддя (10,3 %).

Результати доплерометрії у 32-34 тижні вагітності вказують на суттєві порушення материнсько-плацентарно-плодового кровотоку у жінок основної групи. Патологічні зміни плодово-плацентарного кровотоку діагностовано у 14 (20,5 %) вагітних з появою у деяких випадках нульового або від'ємного кровотоку в фазу ранньої діастолі в артерії пуповини. Зниження ПІ в середній мозковій артерії плода ( $1,31 \pm 0,07$  проти  $1,50 \pm 0,06$  та  $1,55 \pm 0,06$ ,  $p < 0,05$ ) та, відповідно, ЦПВ ( $1,14 \pm 0,21$  проти  $1,81 \pm 0,19$  та  $1,96 \pm 0,16$  відповідно,  $p < 0,05$ ) вказує на централізацію кровотоку плода у відповідь на гіпоксію.

На погіршення стану плода в основній групі вказували результати кардіотокограми, оцінка БПП ( $6,69 \pm 0,30$  проти  $8,71 \pm 0,28$  та  $9,74 \pm 0,25$  балу у жінок групи порівняння та контрольної групи,  $p < 0,05$ ). Аналіз кардіотокограми, згідно критеріїв Dawes/Redman, виявив рівень показника короткої варіабельності (STV) вище 4,0 (відсутність ацидемії плода) у 36 (52,9 %) пацієток основної проти 40 (76,9 %) та 47 (94,0 %) жінок групи порівняння та контрольної групи.

У жінок з плацентарною недостатністю після грипу у I триместрі пологи також проходили з ускладненнями. Розродження шляхом кесаревого розтину виконано **більше**, ніж у третини пацієток цієї групи (35,3 % проти 15,4% та 12,0 % у групі порівняння та контрольній групі,  $p < 0,05$ ). Передчасними були пологи у 17,6 % жінок (7,7 % та 4,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Майже у половині випадків спостерігався дистрес плода в пологах (48,5 % проти 9,6% та 8,0 % у групі порівняння та контрольній групі,  $p < 0,05$ ).

Спостереження за породіллями встановило тенденцію до порушень післяпологового періоду, частота яких перевищувала показники групи порівняння та контрольної групи у 2-3 рази.

У матерів з плацентарною дисфункцією частіше виявлялись порушення стану новонароджених. Так, асфіксія при народженні **була** майже у половини (45,6 %) дітей проти 19,2 % та 8,0 % дітей від матерів групи порівняння та контрольної групи,  $p < 0,05$ ), **одночасно** тяжка асфіксія діагностувалась у 2 рази частіше відносно дітей жінок групи порівняння.

Недоношеними були 17,6 % новонароджених основної групи проти 3,8 % та 2,0 % дітей групи порівняння та контролю ( $p < 0,05$ ), гіпотрофія діагностована у 22,1 % проти 5,8 % та 6,0 % ( $p < 0,05$ ), втрата маси тіла більше 10 % **була** у 20,6 % проти 3,8 % та 2,0 % відповідно ( $p < 0,05$ ). У половини (51,5 %) дітей спостерігались різні дизадаптаційні синдроми, найчастішими серед яких були неврологічні порушення (32,4 % проти 11,5 % та 6,0 %,  $p < 0,05$ ) та дихальні розлади (27,9 % проти 7,7 % та 2,0 %,  $p < 0,05$ ), що у 3 (4,4 %) дітей було **спричинено** вродженою пневмонією, **яка** виникла на тлі загострення хронічної інфекційної патології у матері.

Отже, 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 та інших акушерських і перинатальних ускладнень, що потребує більш детального дослідження для визначення факторів ризику та розробки тактики ведення такої категорії вагітних.

Для успішної вагітності необхідний оптимально налаштований і добре регульований баланс між активацією імунітету та ембріональною толерантністю до антигенів, який може бути порушений на фоні грипу.

Дослідження НК-цитотоксичності показало, що у вагітних після перенесеного грипу, у яких пізніше розвинулась плацентарна дисфункція, медіанні значення обох показників (лізис 1:10 та 1:20) були вищими відносно показників контрольної групи ( $p < 0,05$ ), а НК лізис 1:20 вищим і відносно групи порівняння.

Широкий інтерквартильний інтервал та припущення, що як зниження, так і зростання показників на початку вагітності може мати негативний вплив на її перебіг, спонукали нас визначити частку пацієнок по групах зі зниженим та збільшеним рівнем НК-цитотоксичності. Виявлена вища частота як підвищення, так і зниження показника при НК лізисі 1:20 та одночасної зміни обох показників при дещо вищій частоті збільшення відносно референтних значень.

Нормальні показники НК-цитотоксичності за обома показниками виявлені у 39 (57,4 %) та 44 (84,6 %) у жінок після грипу з плацентарною недостатністю та без неї відповідно ( $p < 0,05$ ) проти 45 (90,0 %) у контрольній групі ( $p < 0,05$  відносно основної групи).

При цьому серед жінок з плацентарною недостатністю частка з суттєво вищими рівнями НК-цитотоксичності була найбільшою: 18 (26,5 %) проти 5 (9,6 %) пацієнок ( $p < 0,05$ ). Акцентуємо увагу і на вищій частоті зниження цитотоксичності у пацієнок, вагітність яких пізніше ускладнилась плацентарною недостатністю (16,1 проти 5,7 % у групі порівняння,  $p < 0,05$ ), тоді як в контрольній групі зниження за одним показником помітили лише в однієї вагітної (2,0 %). Отже, для жінок з плацентарною недостатністю після грипу, перенесеного у ранніх термінах вагітності, характерне як підвищення, так і зниження НК-цитотоксичності, одночасно показники жінок після грипу без плацентарної недостатності суттєво не відрізняються від показників вагітних без грипу з фізіологічним перебігом вагітності.

Показник НК-цитотоксичності є одночасно функцією від НК-активності, загальної частки НК-клітин та збагаченням зразка мононуклеарів моноцитами, позитивно корелює з рівнем експресії CD69 на НК після сумісної інкубації [Донской гіпо- та гіпер-]. Як гіпо- так і гіпер-цитотоксичність НК-клітин, яка вказує на порушення регуляції імунітету, можуть зумовлювати більш тяжкі прояви грипу, порушення процесів плацентарної дисфункції у ранніх термінах вагітності та плацентарну дисфункцію при наступному розвитку гестації. Для підтвердження ролі НК-цитотоксичності у виникненні плацентарної дисфункції розраховували відношення шансів за показниками НК-цитотоксичності. Як зниження, так і збільшення НК-

цитотоксичності підвищує ризик плацентарної недостатності у кілька разів (від 2,87 до 5,03 за ВШ залежно від того, враховується один показник або їх комбінація). При цьому збільшення показників відносно норми, яке свідчить про високий прозапальний потенціал та потенційно пошкоджуючий вплив НК-клітин, має дещо вищу прогностичну цінність, ніж зниження. Прогностичне значення має фактор «відхилення від норми обох показників» (ВШ=5,03, 95% ДІ 1,38-18,32,  $p<0,05$ ).

Різними дослідниками **доведено**, що цитокіновий шторм відіграє ключову роль у тяжких наслідках грипу, проте конкретні механізми залишаються не до кінця з'ясованими [Oldstone MB, Rosen H. 2014]. Особливого значення це набуває при вагітності, коли імунна система зазнає певної перебудови для створення оптимальних умов розвитку плоду, такі зміни відбуваються завдяки гормональній регуляції, тому втручання у ці процеси вірусної інфекції може порушити нормальний розвиток та перебіг гестації.

Для грипу, особливо для високопатогенних штамів пандемічних вірусів, характерна парадоксальна властивість, з одного боку, прогресуюча в динаміці захворювання імуносупресія, а, з іншого, «цитокіновий шторм» – стрімке підвищення рівня прозапальних цитокінів в периферичній крові і уражених тканинах [Кисилев 2013].

За нашими даними у вагітних після нещодавно перенесеного грипу виявлена тенденція до зростання всіх досліджуваних цитокінів відносно показників пацієток, що не хворіли на грип **впродовж вагітності**, що може бути залишковими наслідками «цитокінового шторму». **Одночасно** показники групи **порівняння** не відрізнялись від значень жінок контрольної групи, а у основній групі виявлено **реальне** підвищення прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП, яке не було збалансоване відповідним зростанням протизапального цитокіну ІЛ-10. Підвищені рівні відносно групи порівняння виявлено за показниками ІЛ-1 (8,1 [5,6; 9,5] проти 8,1 [5,6; 9,5] пг/мл,  $p<0,05$ ) та ІЛ-8 (78,3 [48,8; 87,6] проти 61,7 [49,3; 69,2] пг/мл,  $p<0,05$ ). На незбалансованість цитокінового профілю **вказує зростання** співвідношення прозапального цитокіну ІЛ-1 до протизапального ІЛ-10 (1,34 [1,16; 2,2] проти 1,11 [0,86; 1,43] та 0,93 [0,57; 1,12] у пацієток групи порівняння та контрольної групи відповідно,  $p<0,05$ ), яке у чверті пацієток основної групи було вищим 2,2.

ІЛ-10 може мати імуносупресивну дію відносно активації НК-клітин, яка також **присутня** у більшості пацієток після грипу з плацентарною дисфункцією і є цитотоксичним регулятором надмірної інвазії трофобластів. Також, ІЛ 10, у сукупності з іншими факторами, зокрема гормонами та ростовими факторами, контролює диференціювання макрофагів [Кисилев 28].

Враховуючи широкий розмах інтерквартильного інтервалу досліджуваних показників (особливо у основній групі), ми проаналізували розподіл жінок у групах за зниженням або зростанням показників. Виявилось, що серед жінок після грипу, була значно вища частина з

підвищенням показників, проте якщо у жінок групи порівняння спостерігалась тенденція до зменшення долі жінок зі зниженням показників відносно контролю, то в основній групі вона навіть дещо зростала. У основній групі відносно групи порівняння **більша** частка вагітних з підвищенням ІЛ-8 (67,6 % проти 51,9 %,  $p < 0,05$ ) та ФПН (70,6 % проти 36,5 %) і зниженням ІЛ-10 (20,6 % проти 9,6 %,  $p < 0,05$ ). Розрахунок ВШ показав, що найбільші значення ВШ, вони ж і достовірні, отримані для зростання рівня ФНП більше 8 пг/мл ( $VH=4,17$ ) та підвищення співвідношення про- та протизапальних цитокінів  $IL-1/IL-10 > 1,3$ , що **вказує на** важливу роль у розвитку плацентарної дисфункції після грипу саме незбалансованості імунітету зі зрушенням у прозапальний бік.

Отже, встановлена розбалансованість цитокінового профілю у вагітних I триместру після перенесеного нещодавно грипу, здебільшого в прозапальний бік, що, можливо, **зумовлено** затуханням «цитокінового шторму». **Але** у частини жінок виявляється зниження рівня цитокінів, що можливо, **вказує на** надмірний їх спад після «вибухового» зростання або, навпаки, відсутність пікових зростань при гострій фазі грипу, що також **вказує на** недостатність імунної регуляції. Всі ці процеси більш виражені у жінок, яким пізніше була діагностовано плацентарна дисфункція. Можна припустити, що надмірна запальна реакція у сукупності з підвищенням НК-цитотоксичності має пошкоджуючий вплив на ендотелій, а зниження імунних реакцій, **зумовлює** триваліший перебіг грипу та недостатній імунний контроль процесів інвазії трофобласту.

Тобто, у вагітних після грипу, перенесеного у ранніх термінах, **помітні** порушення імунної регуляції, які при сукупному впливі з можливими порушеннями гормональної регуляції, **зумовлюють** формування плацентарної дисфункції. Подібні результати отримані і в експериментах [Littauer, E. Q. ], якими на моделі вагітності у миші показано, що вірус грипу руйнує взаємопов'язані цитокінові та гормональні сигнальні шляхи, які реагують на респіраторні патогени.

Останніми роками проведена ціла низка досліджень щодо вітаміну D та імунної системи, якими **показано** оптимізуючий вплив цього вітаміну на неспецифічні механізми захисту та адаптивний імунітет. Так, **продемонстрована** здатність до зниження вироблення запальних цитокінів (IL-17, IL-21) при збільшенні вироблення протизапальних цитокінів, таких як IL-10 [Carlberg C, Naq A.2018]. Вітамін D також має вплив на моноцити та дендритні клітини (ДК) [Saul L, Mair I, Ivens A 2019]. Він пригнічує вироблення моноцитів запальних цитокінів, таких як IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 та TNF $\alpha$  [Aranow C. 2018], а його дефіцит пов'язують з надмірною імунореактивністю та сприйнятливістю до руйнування цитотоксинами [Marelli-Berg F.M., Clement M, 2013]. Дефіцит вітаміну D пов'язаний з підвищеною сприйнятливістю до інфекції, зокрема до грипу [Nanri, A., Nakamoto, K., 2016]. З іншого боку, показана суттєва роль вітаміну D у розвитку і підтримці нормальної вагітності. Він сприяє імплантації, **росту** і розвитку плода, контролює синтез деяких гормонів плаценти, синтез протизапальних

цитокинів [Мальцев и др.2016 ]. З'ясовано також, що дефіцит вітаміну D може відігравати несприятливу роль у перебігу грипу та його наслідках при вагітності [ Grant WB, Cannell JJ. 2010]. Дослідженнями [Morris, S. K., Pell, L. G., Rahman, M. Z. 2016 ] підтверджено, що серед дітей до 6 місяців захворюваність на мікробіологічно підтверджений вірусний ГРЗ значно нижча, якщо мати отримувала пренатально / післяпологово високі дози вітаміну D у порівнянні з плацебо.

Нашими дослідженнями встановлено суттєве зниження в крові вагітних після грипу основної форми вітаміну D, що циркулює в крові - проміжного продукту обміну 25-оксихолекальциферола (25 (ОН) D3), рівень якого вважають стандартним показником забезпеченості організму вітаміном D. Медіана показника у вагітних після грипу, у яких пізніше діагностовано плацентарну недостатність, вказує на дефіцит вітаміну D. Він суттєво нижчий відносно показника жінок без плацентарної дисфункції і вагітних контрольної групи: 18,4 [12,6; 23,6] нг/мл проти 28,5 [24,1; 33,2] та 32,7 [26,4; 37,5] нг/мл відповідно ( $p < 0,05$ ). Навіть у вагітних контрольної групи частка жінок з дефіцитом вітаміну D, згідно класифікації для країн Центральної Європи [P. Pludowski ], досягає майже половини (44,0 %), але у групах жінок після грипу таких – переважна більшість, доречі при плацентарній недостатності дефіцитний стан того чи іншого ступеня проявлявся майже у всіх жінок: 94,1 проти 71,1 % у групі порівняння ( $p < 0,05$ ). У 16,2 % жінок основної групи встановлено глибокий дефіцит вітаміну.

Розрахунок відношення шансів показав, що суттєвим фактором для виникнення плацентарної дисфункції після грипу можна вважати дефіцит вітаміну D (ВШ = 6,49). Отже, перенесений у ранніх термінах вагітності грип та наступний розвиток плацентарної дисфункції асоціюються з дефіцитом вітаміну D різного ступеня тяжкості.

Система гемостазу тісно пов'язана з системою імунітету, її збалансована взаємодія відіграє важливу роль як у відповіді організму на зовнішні подразники, зокрема вірусну інфекцію, так і у формуванні та розвитку материнсько-плацентарно-плодового комплексу [Шатунова Е.П., & Линёва О.И. (2019)].

Останнім часом з'явилися повідомлення і про певну роль дефіциту вітаміну D у виникненні порушень гемостазу, зокрема венозного тромбоелізму [Ehsanian R, Timmerman MA 2018 Blondon M, Rodabough RJ 2015]. Всі ці системи мають судинорегулюючий ефект, пов'язаний з впливом на ендотелій судин, дисфункція якого, за сучасними уявленнями, і складає патогенетичну основу плацентарної недостатності та так званих «великих акушерських синдромів».

За нашими даними, у жінок, що перенесли грип на ранніх термінах вагітності, у яких пізніше виявлена плацентарна дисфункція, спостерігаються порушення стану системи гемостазу у вигляді відносної тромбоцитопенії та підвищеної АДФ-індукованої агрегації (65,6 [59,8; 72,4] проти 50,2 [44,8; 57,4] та 47,6 [42,8; 53,4] порівняно з показниками вагітних групи порівняння та контрольної групи відповідно,  $p < 0,05$ ). Підвищення рівня фібриногену та

РФМК-тесту при укороченому АЧТЧ також вказує на зростання прокоагуляційного потенціалу у жінок основної групи. Такий висновок підтверджує і достовірне зростання у пацієток основної групи рівня D-димеру як відносно жінок контрольної групи, так і щодо показників групи порівняння (1,72 [1,48; 1,94] проти 0,76 [0,56; 0,89] та 1,25 [1,02; 1,44] нг/мл відповідно,  $p < 0,05$ ). Достовірно підвищеним виявився також маркер порушення ендотелію - фактор Віллебранда (320,5 [294,4; 337,2] проти 262,1 [247,1; 272,2] та 196,2 [182,8; 209,1] МО/мл у жінок групи порівняння та контрольної групи відповідно,  $p < 0,05$ ).

Розрахунок відношення шансів підтвердив значимість протромботичних змін системи гемостазу: достовірно високе ВШ=8,76 встановлено для фактору «індекс АДФ-індукованої агрегації  $> 60\%$ ». Найбільше підвищують ризик плацентарної недостатності зростання рівня маркеру тромбоутворення D-димеру більше 300 нг/мл (ВШ = 12,58) та маркеру пошкодження ендотелію – фактора Віллебранда  $> 1,7$  МО/мл (ВШ=14,52). Такі дані ще раз **підтверджують** гіпотезу, що в основі всіх плацентарних порушень лежать саме пошкодження ендотелію судин та схильність до тромбоутворення.

Отже, у I триместрі вагітності після перенесеного нещодавно грипу встановлені порушення гомеостазу пацієток, які асоціюються з подальшою плацентарною дисфункцією: надмірна НК-цитотоксичність, прозапальні зміни цитокінового профілю, прокоагулянтний стан системи гемостазу. Виявлені фактори раннього ризику плацентарної дисфункції, що дає теоретичні підстави для розробки методу прогнозування та патогенетично обґрунтованого профілактичного комплексу у даній категорії вагітних і дозволить знизити частоту плацентарної недостатності та інших акушерських і перинатальних ускладнень.

Фізіологічна імуносупресія при вагітності, яка перешкоджає відторгненню плода, знижує здатність організму вагітної протистояти інфекціям [8]. У жінок мікробіота слизової піхви знаходиться в стані динамічної рівноваги. Ця рівновага може порушуватися при зниженні захисних сил організму в результаті перенесеного грипу, вірусних інфекцій та інших інфекційних захворювань. Під впливом грипозної інфекції різко знижується опірність організму, порушуються функції ендокринної та імунної систем, що сприяє активації латентних захворювань [1].

Вагінальний дисбіоз, який часто **спостерігається** у вагітних, асоціюється з підвищеною сприйнятливістю до інших інфекцій, які передаються статевим шляхом, та підвищеним ризиком запальних захворювань органів малого тазу, передчасних пологів та інфекцій матері і новонароджених [van de Wijgert JНМ, Jaspers V.].

Зараз стало зрозуміло, що бактерії знаходяться в тісному контакті з ембріоном навіть на ранніх стадіях розвитку, і для оцінки їх ролі необхідні **наступні** дослідження [Peric A, Weiss J, Vulliemoz N, Baud D, Stojanov M.].

Зараз стало зрозуміло, що бактерії знаходяться в тісному контакті з ембріоном навіть на ранніх стадіях розвитку, **тому** для оцінки їх ролі

**необхідно продовжувати дослідження** [Peric A, Weiss J, Vulliemoz N, Baud D, Stojanov M.].

За отриманими результатами бактеріологічного дослідження встановлено, що у складі мікрофлори піхви вагітних всіх груп з найбільшою частотою спостерігаються 16 видів мікроорганізмів.

Виявлена підвищена частота грампозитивної кокової мікрофлори у жінок з плацентарною недостатністю після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності. Так, достовірно частіше виявлявся стафілокок епідермальний (22,1 проти 13,5 % та 4,0 % пацієток групи порівняння та жінок контрольної групи,  $p < 0,05$ ). У 2 рази частіше, ніж у групі порівняння висівалась гемолітична кокова флора: стафілокок гемолітичний висівався у 14,7 % проти 7,7 % та 6,0 % відповідно), стафілокок епідермальний з гемолітичними властивостями – у 36,7 % проти 11,5 % та 10,0 %,  $p < 0,05$  у всіх випадках).

У третини вагітних після грипу з плацентарною недостатністю зустрічаються коліформні бактерії. Так, достовірно частіше спостерігали гарднерельоз (27,9 % проти 11,5 % та 4,0 % пацієток групи порівняння та жінок контрольної групи,  $p < 0,05$ ). Кишкова паличка також була присутня достовірно частіше (33,8 % проти 19,2 % та 14,0 %,  $p < 0,05$ ). У 14,7 % жінок після грипу висівалась клебсієла. У третини пацієток фіксували хламідії (32,4 % проти 17,3 % та 10,0 %,  $p < 0,05$ ), у чверті - уреоплазма (23,5 %) та мікоплазма (26,5 %).

Для жінок після грипу характерна висока частота грибкової інфекції. У нашому дослідженні гриби роду Кандида знайшли майже у 40 % пацієток з плацентарною недостатністю (39,7 % проти 17,3 % та 10,0 % жінок групи порівняння та контрольної групи,  $p < 0,05$ ).

Виявлені порушення відбуваються на тлі пригнічення нормальної мікрофлори. Так, біфідобактерії були лише у 17,6 % жінок основної групи проти 40,4 % та 46,0 % пацієток групи порівняння та контрольної групи ( $p < 0,05$ ).

Відсутність лактобактерій є визначальною для діагностики порушень мікробіоти піхви. Тоді як у 68,0 % жінок контрольної групи встановлена присутність лактобактерій у біоценозі піхви, після грипу без плацентарної недостатності таких жінок було лише 53,8 % ( $p < 0,05$ ), а в основній групі лактобактерії знайдені лише у чверті пацієток (25,0 %, що достовірно менше як відносно контрольної групи, так і відносно групи порівняння,  $p < 0,05$ ).

Недостатність або відсутність лактобактеріальної флори створює порожню екологічну нішу, яка може бути заселена патогенними мікроорганізмами з формуванням вагінозу, враховуючи імуносупресивний стан та природну колонізаційну резистентність слизової піхви при відсутності лактобактерій.

Отже, результати мікробіологічного дослідження вказують на суттєвий дисбаланс мікроекології статевих шляхів пацієток після грипу,

перенесеного на ранніх термінах вагітності. У більшості обстежених контамінація піхви носила асоціативний характер.

За результатами мікроскопічного обстеження у переважній більшості вагітних контрольної групи (68,0 %) спостерігалися нормальні типи мазка («навікулярний» або «цитолітичний»). У переважній більшості (64,7 %) вагітних після грипу з плацентарною недостатністю виявлено II (запальний) тип мазка, зумовлений різноманітною патогенною мікрофлорою, причому частота виявлення даного типу мазка у жінок основної групи була достовірно вищою за таку ж у жінок групи порівняння та контрольної групи (64,7 % проти 40,4 % та 32,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Такий тип мазка характеризувався високою кількістю лейкоцитів (більше 50) у 41,2 % жінок основної групи проти 9,6 % та 8,0 % вагітних груп порівняння та контролю ( $p < 0,05$ ).

Про суттєве порушення мікробіоценозу піхви свідчить відсутність паличок Дедерлейна (лактобактерій) у переважній більшості жінок після грипу з плацентарною недостатністю (66,2 % проти 30,8 % та 22,0 % у жінок групи порівняння та контрольної групи,  $p < 0,05$ ). На тлі порушення захисних можливостей виявляються елементи хронічного запалення (макрофаги, дегенеративно змінені лейкоцити, гістіоцити, плазмоцити, лімфоїдні елементи, багатоядерні клітини) та створюються умови для росту патологічних мікроорганізмів (кокова інфекція, гриби роду Кандида, гарднерела, хламідії). Так, кокова інфекція спостерігається у третини (32,4 %) пацієток основної групи (див. табл. 2, рис.3, 4, 5), що більше, ніж у 2 рази перевищувало частку таких жінок у групі порівняння та контролю (14,7 та 12,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ). Найчастіше візуалізувались гриби роду Кандида, які виявлялись більше, ніж у третини жінок основної групи (35,3 % проти 15,4 % у групі порівняння та 8,0 % в контрольній групі,  $p < 0,05$ ). У чверті пацієток основної групи спостерігали гарднеререльоз (23,5 % проти 7,7 % у групі порівняння та 2,0 % в контрольній групі,  $p < 0,05$ ) та хламідіоз (26,5 % проти 7,7 % та 4,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ).

У частини жінок всіх груп були скарги різної інтенсивності, що можуть бути зумовлені дисбіозом піхви (надмірні піхвові виділення, свербіж, набряк та гіперемія слизової): 32,4 % пацієток основної групи проти 14,7 % та 10,0 % жінок групи порівняння та контрольної групи ( $p < 0,05$ ). Застосування рН-метрії виявило рН піхвового вмісту більше 4,5 у 35,3 % пацієток (проти 13,5 % та 8,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ), позитивний амінотест був у 23,1 % проти 7,7 % та 4,0 %,  $p < 0,05$ ).

Згідно класифікації Кира, лише у 14,7 % жінок основної групи стан піхви оцінювався як нормоценоз (проти 30,8 % та 40,0 % вагітних групи порівняння та контрольної групи,  $p < 0,05$ ), у 32,4 % - як умовний нормоценоз (знижена кількість лактобактерій, культурологічним дослідженням підтверджена наявність грампозитивних коків, грамнегативних паличок, поодинокі суб'єктивні скарги), у 25,0 % - помірний дисбіоз (підтверджений культурологічно та мікроскопічно бактеріальний вагіноз з клінічними проявами та позитивними тестами додаткових

досліджень) і у 27,9 % - виражений дисбіоз піхви (полімікробна картина мазка, велика кількість лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин, виражений фагоцитоз, різних інфекційних агентів, міцелію, псевдофагів, спор, вагініт з вираженими клінічними проявами).

Фізіологічна імуносупресія при вагітності в асоціації з імуносупресивним впливом грипу, зміна кислотності середовища під впливом гормонів гестації порушують мікробну рівновагу біоценозів слизових оболонок вагітної.

Акушерські та перинатальні ускладнення у жінок після перенесеного грипу можуть бути частково опосередковані порушеннями мікробіому піхви, особливо враховуючи останні дані про можливість мікроорганізмів проникати до матки та плоду. Оцінка стану мікробіоти таких жінок та його корекція при необхідності мають бути складовою тактики ведення вагітних після грипу, перенесеного у ранніх термінах вагітності.

Більшість дослідників, що вивчали проблему «грип і вагітність», зосереджуються саме на веденні вагітності при тяжкому та термінальному перебігу грипу або викликаних грипом пневмоніях, що загрожують смертю матері і стосуються грипу, перенесеного у III триместрі вагітності []. Особливості ж вагітності та перебіг розвитку та росту плода після грипу, перенесеного в першому триместрі вагітності залишаються поза увагою, не розроблено також рекомендацій з ведення вагітності цієї категорії жінок.

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 при пологах, дистрес плода при пологах, порушення стану дитини при народженні та дизадаптаційні синдроми) потребує розробки тактики ведення такої категорії вагітних.

Дослідження, що були зроблені в комплексі досліджень гомеостазу пацієнок в першому триместрі вагітності після перенесеного грипу виявили його порушення, які безпосередньо і опосередковано мають зв'язок з наступною плацентарною дисфункцією: надмірна НК-цитотоксичність, запальні зміни цитокінового профілю, прокоагулянтний стан системи гемостазу, що підтверджено кореляційним аналізом в процесі дослідження. Дані, які ми отримали, стали теоретичним підґрунтям для дисертаційної роботи шляхом застосування обґрунтованого комплексу на основі патогенетичного аналізу лікувально-профілактичних заходів. В комплекс входить: фактори ризику, які ми оцінюємо в процесі відбору пацієнок, додаткові методи обстежень, комплексний підхід до спостереження за станом вагітної та плода, терапія для профілактики плацентарної



недостатності і зменшення негативного впливу імунної відповіді у вигляді гіперімунної реакції (аспірин, дипіридабол, прогестагени, внутрішньовенний імуноглобулін, вітамін D).

Проведений кореляційний аналіз між можливими факторами ризику (висока НК-цитотоксичність, цитокіновий дисбаланс, дефіцит вітаміну D та ендотеліальна дисфункція) та ранніми ознаками плацентарної дисфункції (гормональна функція, ангиогенез, матковий кровоток) підтвердив важливу роль відібраних факторів. Так, встановлено обернений зв'язок середньої сили між рівнем прогестерону в крові та показниками НК-цитотоксичності, сильний обернений зв'язок зі співвідношенням прозапальних/протизапальних цитокінів ( $r=-0,68$ ) та сильний прямий зв'язок ( $r=0,65$ ) з рівнем вітаміну D. Обернений зв'язок середньої сили встановлено між рівнем PlGF в крові та ознаками дисбалансу імунітету, сильний прямий зв'язок з рівнем вітаміну D ( $r=0,51$ ). Сильна обернена кореляція виявлена між PlGF та маркерами судинних порушень: D-димером ( $r= -0,65$ ) та ФВ ( $r= -0,68$ ). Для скринінгового маркеру, який 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 дасть змогу знизити частоту плацентарної недостатності.

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

Важливим етапом попередження захворюваності вагітних на грип є щеплення проти грипу, яке може проводитись як на етапі планування вагітності, так і на будь-якому терміні вагітності до або в період захворюваності на грип. Важливе значення мають організаційні заходи по проведенню санітарно-просвітницької роботи серед подружніх пар, які планують вагітність, вагітних та членів їхніх сімей (поради здоровим та пам'ятка для хворих на грип; наявність доступної інформації у жіночих консультаціях, центрах планування сім'ї, поширення друкованих матеріалів).

Лікарям жіночих консультацій пропонуємо ретельний збір анамнезу та клінічне обстеження, при необхідності проведення лабораторної діагностики з метою своєчасного виявлення грипу, інформування пацієнтки про можливість виникнення ускладнень. Вагітні з проявами ГРВІ підлягають госпіталізації незалежно від терміну вагітності.

У випадках захворювання на грип у ранніх термінах вагітності до постановки на облік у жіночій консультації, потрібно оцінити ризик виникнення плацентарної дисфункції (тяжкість перенесеного грипу, вік

жінки, вуглеводневий обмін, цукровий діабет, наявність ожиріння, супутньої серцево-судинної патології та патології легень), у разі виникнення підвищеного ризику бажане 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).

Комплексне обстеження жінок високого ризику плацентарної дисфункції у 21-23 тижні вагітності полягає в проведенні доплерометричного дослідження з визначенням III артерії пуповини та маткової артерії, а також кардіотокографії (КТГ), оцінки БПП та варіабельності ЧСС плода (показник STV). При зростанні III маткових артерій та артерії пуповини рекомендовано проведення доплерометрії з визначенням III середньої мозкової артерії плода та розрахунком церебро-плацентарного індексу (ЦПІ) кожні 2 тижні в поєднанні з STV-тестом. При визначенні ознак порушення стану плоду (затримка росту, дистрес плоду), які є основними клінічними проявами плацентарної недостатності, ведення вагітності згідно відповідних клінічних протоколів, при необхідності- госпіталізація. У III триместрі при високому ризику та попередніх ознаках порушення стану плоду - доплерометрія з визначенням III маткових артерій, артерії пуповини, середньої мозкової артерії плода з розрахунком ЦПІ та КТГ, якщо можливо щотижня. При критичних станах плоду консилиумом лікарів, за участі неонатолога та анестезіолога, приймається рішення про розродження. Пологи ведуться залежно від акушерської ситуації під постійним моніторингом стану плоду.

В першу чергу профілактика попередження плацентарної недостатності після перенесеного сезонного грипу полягає у щепленні від грипу, згідно календарного плану, на преконцепційному етапі та в будь-якому терміні вагітності до або в період епідемії. Потрібно враховувати, що час виникнення стабільного імунітету після щеплення потребує від двох до трьох тижнів. Шлях виявлення факторів ризику, прегравідарна підготовка, тобто підготовка перед настанням вагітності, корекція материнських факторів, безпосередня робота із сімейною парою щодо відповідального батьківства, народження здорової дитини та збереження здоров'я матері для наступного планування вагітності. Важлива також відмова від шкідливих звичок (тютюнопаління, вживання алкоголю тощо).

При визначенні високого ризику – ретельне спостереження за вагітною та призначення застосування рекомендованого комплексу профілактичних заходів залежно від виявлених порушень: аспірин як базова профілактика ФПН з 12-14 тижнів вагітності до 32 тижнів; дипіридабол (при виявленні плацентарної дисфункції повторний курс у 28-32 тижні вагітності); при порушенні гормональної функції плаценти – прогестагени (дідрогестерон) до 20 тижнів вагітності з наступним поступовим зниженням дози; при екстремально високих рівнях НК-цитотоксичності, загрозі звичного невиношування – внутрішньовенний імуноглобулін (біовен) в умовах

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

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 пацієнток розділили на 2 групи: 40 жінок, вагітність у яких проводили за оптимізованою тактикою (основна група) і 50 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.

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 **впродовж** вагітності був достовірно **низьким**.

Застосування відповідної терапії з імуномодуючими властивостями **дало змогу** знизити небезпечно підвищений рівень НК-цитотоксичності у жінок основної групи (табл. 5.1). 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.

На тлі рекомендованого ведення вагітності вдалося збалансувати цитокіновий профіль вагітних основної групи. 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] ( $p > 0,05$ ).

Як видно з даних рисунку 5.3, застосування в терапії препаратів вітаміну D **суттєво знизило** 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 **спостерігали** зниження протромботичної **спрямованості** стану системи гемостазу. На тлі достовірного зростання кількості тромбоцитів **спостерігали** зниження їх агрегаційної активності з 63,6 [52,1; 77,3] до 51,2 [44,5; 61,1] % ( $p < 0,05$ ). На **такий 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 ( $p < 0,05$ ).

Зниження фактору Віллебрандта з 1,54 [1,38; 1,74] до 0,92 [0,68; 1,08] МО/мл ( $p < 0,05$ ) **говорить** 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 спостерігали**.

Застосування рекомендованої тактики ведення вагітних після грипу, перенесеного у ранні терміни вагітності, дало можливість 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 ( $p < 0,05$ ).

Результати доплерометрії у 32-34 тижні вагітності вказують на кращий стан материнсько-плацентарно-плодового кровотоку у жінок основної групи. Тоді, як у жінок групи порівняння **помітними були** порушення: достовірне підвищення судинної резистентності в спіральних артеріях (ПІ склав  $0,54 \pm 0,02$  проти  $0,45 \pm 0,03$  та  $0,42 \pm 0,02$  у жінок основної та контрольної групи відповідно,  $p < 0,05$ ). Патологічні зміни плодово-плацентарного кровотоку діагностовано у 7 (17,5 %) вагітних групи порівняння. В окремих випадках спостерігалась поява нульового та/або від'ємного кровотоку в фазу ранньої діастолі в артерії пуповини. У артерії пуповини **спостерігали** підвищення ПІ та СДВ порівняно з пацієнтками основної та контрольної групи. Зниження ПІ в середній мозковій артерії плода ( $1,35 \pm 0,07$  проти  $1,51 \pm 0,07$  та  $1,55 \pm 0,06$  у пацієнток основної та контрольної групи відповідно,  $p < 0,05$ ) та відповідне зменшення ЦПВ ( $1,16 \pm 0,23$  проти  $1,77 \pm 0,18$  та  $1,96 \pm 0,16$  відповідно,  $p < 0,05$ ) може бути ознакою централізації його кровотоку у відповідь на гіпоксію. 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,  $p < 0,05$ ).

Аналіз кардіотокограми за критеріями Dawes/Redman показав, що значення показника короткої варіабельності (STV) вище 4,0 (відсутність ацидемії плода) виявлено у 31 (77,5 %) та 47 (94,0 %) пацієнток основної та контрольної групи ( $p > 0,05$ ) проти 23 (57,5 %) жінок групи порівняння ( $p < 0,05$ ). **Одночасно** критичні значення STV нижчі 2,5 зафіксовано лише у 2 (5,0 %) вагітних групи порівняння.

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

Так, загроза передчасних пологів **спостерігалася** 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 **було** 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 преекламписії (7,5 % проти 25,0 % відповідно,  $p < 0,05$ ), випадків тяжкої преекламписії 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 ( $p < 0,05$ ). Більше, ніж у 2 рази знизилась частота дистресу плода в пологах (15,0 % проти 37,5 % відповідно ( $p < 0,05$ )).

У післяпологовому періоді після застосування рекомендованого комплексу лікувально-профілактичних заходів **зафіксована** частота ускладнень відповідала показникам контрольної групи. У 3 рази меншою відносно групи порівняння була частота порушень інволюції матки і у 2 рази частота пізніх кровотеч.

**Особливо комфортні** умови для нормального розвитку плода під час вагітності, перебіг якої здійснюва**вся** згідно наших рекомендацій, сприяли кращому стану плода і новонародженого. Так, 2/3 новонароджених народилось без асфіксії (75,0 % проти 54,4 % у групі порівняння,  $p < 0,05$ ), що **є** прекрасним показником.

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 **спостерігали** лише у 17,5 % новонароджених основної групи проти 42,5 % дітей групи порівняння ( $p < 0,05$ ). **Варто звернути увагу на** суттєве зниження у 3,3 разів 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 цитокінового шторму) на формування ЦНС плода.

Таким чином, доведена висока ефективність **дає змогу** рекомендувати запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів при вагітності після грипу, перенесеного у ранніх термінах, для широкого застосування в акушерській практиці.

## ВИСНОВКИ

1. Численними науковими дослідженнями доведено, що грип у вагітної супроводжується підвищеним ризиком викидня, передчасних пологів, мертвонародженнями, смертністю новонароджених та низькою вагою при народженні. Кінцевою точкою негативного впливу при захворюванні на грип вагітної є формування плацентарної дисфункції у патогенезі виникнення, найбільш імовірно, пов'язаної з непрямим впливом експресії запалення цитокінів у матері та дисрегуляцією гормонів, проте конкретні механізми залишаються не до кінця з'ясованими. Переважна більшість дослідників проблеми «грип і вагітність» зосереджуються на веденні вагітності при тяжкому перебігу грипу або ускладненні пневмонією, що загрожують материнською смертністю при грипі, перенесеному у III триместрі вагітності. Особливості ж вагітності та стану плода після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності, лишаються поза увагою, не розроблено також рекомендації щодо ведення вагітності цієї категорії жінок.

2. У 56,7 % жінок, що перехворіли на грип у I триместрі вагітності, надалі спостерігались ознаки плацентарної дисфункції. У цих жінок у 3 рази частіше (42,6 % проти 15,4 %,  $p < 0,05$ ) спостерігали важкий перебіг грипу з високою частотою ускладнень. Серед них більшою була частка жінок старших 30 років: 55,9 % проти 17,3 % ( $p < 0,05$ ). Суттєвим фактором формування плацентарної дисфункції є наявність ожиріння (42,6 % проти 26,9 %,  $p < 0,05$ ), патологія серцево-судинної системи (16,2 % проти 5,8 %,  $p < 0,05$ ) та вегето-судинна дистонія (26,5 % проти 9,6 %,  $p < 0,05$ ). 61,8 % жінок, вказували на часті ГРВІ в анамнезі (проти 42,3 %,  $p < 0,05$ ) та запальні гінекологічні захворювання (23,5 % проти 11,5 % %,  $p < 0,05$ ). Акушерський анамнез, ускладнений плацентарною дисфункцією, мала кожна п'ята (22,1 % проти 7,7,  $p < 0,05$ ) вагітна. При даній вагітності загроза переривання спостерігалася у 57,4 % пацієток, загроза передчасних пологів – у 39,7 % жінок, дистрес плода у 76,5 % проти 13,5 % ( $p < 0,05$ ), затримка росту плода у 54,4 % проти 3,8 %,  $p < 0,05$ ). У третини (32,4% проти 13,5 %,  $p < 0,05$ ) спостерігається

пreekлампсія, а її важкий перебіг спостерігається у 8,8 % проти 1,9 % ( $p < 0,05$ ). Розродження шляхом кесаревого розтину проводиться у 35,3 % проти 15,4% пацієнток ( $p < 0,05$ ), передчасні пологи спостерігаються у 17,6 % жінок проти 7,7 % ( $p < 0,05$ ). Дистрес плоду, недоношеність (17,6 %) та гіпотрофія (22,1 %) зумовлюють високу частоту асфіксії при народженні (45,6 % проти 19,2 %,  $p < 0,05$ ) та виникнення дизадаптаційних синдромів (51,5 %).

3. Вже з 11-14 тижнів вагітності після перенесеного грипу у жінок з діагностованою в подальшому плацентарною дисфункцією є ознаки порушення функції плаценти: зниження гормональних показників в крові (прогестерону та естрадіолу), плацентарного фактора росту ( $87,3 \pm 9,3$  проти  $129,6 \pm 7,8$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) та порушення кровотоку – підвищення ПІ маткових артерій до  $2,54 \pm 0,31$  проти  $1,70 \pm 0,30$  ( $p < 0,05$ ). У 32-34 тижні патологічні зміни плодово-плацентарного кровотоку діагностовано у 20,5 % вагітних з появою у деяких випадках нульового або від'ємного кровотоку в фазу ранньої діастолі в артерії пуповини. Зниження ПІ в середній мозковій артерії плода ( $1,31 \pm 0,07$  проти  $1,50 \pm 0,06$ ,  $p < 0,05$ ) та, відповідно, ЦПВ ( $1,14 \pm 0,21$  проти  $1,81 \pm 0,19$ ,  $p < 0,05$ ) вказує на централізацію кровотоку плода у відповідь на гіпоксію. На погіршення стану плоду вказує також нижча оцінка БПП ( $6,69 \pm 0,30$  проти  $8,71 \pm 0,28$ ,  $p < 0,05$ ) та показник короткої варіабельності (STV) нижче 4,0 у 47,1 % пацієнток проти 23,1 % ( $p < 0,05$ ).

4. У I триместрі вагітності після перенесеного грипу спостерігаються порушення гомеостазу, які асоціюються з наступною плацентарною дисфункцією. Характерне як підвищення (у 26,5 % проти 9,6 % жінок,  $p < 0,05$ ), так і зниження (у 16,1 проти 5,7 %,  $p < 0,05$ ) НК-цитотоксичності. Виявляється незбалансованість цитокинового профілю: підвищення прозапальних цитокінів ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8 та ФНП без відповідного зростання протизапального цитокіну ІЛ-10, на що вказує також зростання співвідношення ІЛ-1 до ІЛ-10 ( $1,34 [1,16; 2,2]$  проти  $1,11 [0,86; 1,43]$ ,  $p < 0,05$ ). Спостерігається зниження рівня в крові вагітних 25-оксихолекальциферола до  $18,4 [12,6; 23,6]$  проти  $28,5 [24,1; 33,2]$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), що вказує на дефіцит вітаміну D, спостерігаються порушення стану системи гемостазу у вигляді відносної тромбоцитопенії та підвищеної АДФ-індукованої агрегації ( $65,6 [59,8; 72,4]$  проти  $50,2 [44,8; 57,4]$ ,  $p < 0,05$ ), підвищення рівня фібриногену та РФМК-тесту при укороченому АЧТЧ та зростанні рівня D-димеру ( $1,72 [1,48; 1,94]$  проти  $0,76 [0,56; 0,89]$  нг/мл,  $p < 0,05$ ). Підвищений також маркер порушення ендотелію - фактор Віллебранда ( $320,5 [294,4; 337,2]$  проти  $262,1 [247,1; 272,2]$  МО/мл,  $p < 0,05$ ). Суттєва роль виявлених порушень гомеостазу підтверджена результатами кореляційного аналізу з ранніми ознаками плацентарної дисфункції.

5. Мікробний пейзаж піхви у вагітних з плацентарною недостатністю після грипу за частотою виявлення мікроорганізмів при КОЕ 104 і вище характеризується підвищеною частотою виявлення патогенної мікрофлори: стафілокок епідермальний (22,1 %), стафілокок гемолітичний (14,7 %), стафілокок епідермальний з гемолітичними властивостями (36,7 %),

г Gardnerella (27,9 %), кишкова паличка (33,8 %), клебсієла (14,7 %), хламідія (32,4 %), уреоплазма (23,5 %) та мікоплазма (26,5 %). Найвища частота виявлення грибів роду Candida (39,7 %). Виявлені порушення відбуваються на тлі пригнічення нормальної мікрофлори: біфідобактерії **спостерігали** лише у 17,6 % жінок, лактобактерії (25,0 %). У більшості обстежених контамінація піхви носить асоціативний характер. Лише у 14,7 % жінок стан піхви, згідно класифікації Кира, оцінюється як нормоценоз, у 25,0 % - помірний дисбіоз і у 27,9 % - виражений дисбіоз піхви.

6. Додатковими факторами ризику плацентарної дисфункції на фоні грипу є зростання або зниження НК-цитотоксичності, що підвищує ризик плацентарної недостатності у кілька разів (від 2,87 до 5,03 за ВШ для одного показника та їх комбінації). Збільшення показників, яке свідчить про високий прозапальний потенціал та потенційно пошкоджуючий вплив НК-клітин, має дещо вищу прогностичну цінність. Встановлена також розбалансованість цитокінового профілю, здебільшого в прозапальний бік. Найбільші значення ВШ отримані для зростання рівня ФНП більше 8 пг/мл (ВШ=4,17) та підвищення співвідношення про- та протизапальних цитокінів ІЛ-1/ІЛ-10 > 1,3. Дефіцит вітаміну D, що виявляється у 94,1 % проти 71,1 % жінок (ВШ = 6,49). Підтверджено значимість протромботичних змін системи гемостазу: індекс АДФ-індукованої агрегації > 60 % (ВШ=8,76), зростання рівня маркера тромбоутворення D-димеру більше 300 нг/мл (ВШ = 12,58) та маркера пошкодження ендотелію – фактора Віллебрандта > 1,7 МО/мл (ВШ=14,52).

7. Застосування патогенетично обґрунтованого комплексу лікувально-профілактичних заходів для вагітних на фоні перенесеного грипу **дало змогу** нормалізувати гормональну функцію плаценти, стан імунітету (зниження НК-цитотоксичності, збалансування цитокінового профілю), усунути дефіцит вітаміну D та знизити прокоагуляційний потенціал системи гемостазу, що створило сприятливі умови для розвитку гестації і дало можливість знизити частоту виникнення плацентарної недостатності майже у 2 рази, до 35,0 % проти 62,5 %, зменшити частоту інших акушерських і перинатальних ускладнень.

#### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітні після перенесеного грипу відносяться до групи високого ризику розвитку плацентарної дисфункції, тому необхідна оцінка факторів ризику і застосування відповідного комплексу лікувально-профілактичних заходів.

2. 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 раціонального харчування. Відмова від шкідливих звичок (тютюнопаління, вживання алкоголю тощо).



3. Вагітні з проявами ГРВІ підлягають госпіталізації незалежно від терміну вагітності.
4. 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 бажане проведення додаткових лабораторних обстежень (НК-цитотоксичності, рівня інтерлейкінів, вітаміну D, показників системи гемостазу) та доплерометрії для оцінки стану матково-плацентарно-плодового кровотоку (ПІ маткових артерій, спіральних артерій, термінальних гілок артерії пуповини).
5. 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 загрозі переривання до 32 тижнів 75 мг один раз на добу перед сном;
  2. Дипіридамол 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, загрозі звичного невиношування – внутрішньовенний імуноглобулін 25 мг двічі через дві доби в умовах стаціонару;
  5. Вітамін D 400 МО **впродовж** 1 місяця (при вираженому дефіциті доза та тривалість прийому можуть бути підвищені);
  6. При наявності дисбіозу – патогенетичне лікування **залежно** від збудників ,а після цього обов'язкове призначення курсу пробіотиків.

## ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Агнаева А.О., Беспалова О.Н., Соколов Д.И., Сельков С.А., Коган И.Ю. Роль естественных киллеров (НК-клеток) в репродуктивных потерях. Журнал акушерства и женских болезней 2017 ТОМ LXVI ВЫПУСК 3 С.143-156
2. Акиньшина С.В., Бицадзе В.О., Макацария А.Д. Клиническое обоснование применения дипиридамола в акушерской практике. Акушерство, гинекология, репродукция. 2017. 11 (2): 45-48.
3. Акушерство: национальное руководство / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. 2-е изд., перераб. и доп. М. 2016; 1104 с.
4. Баранов И.И., Арсланян К.Н., Нестерова Л.А. Грипп у беременных. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения, по. 2 (20), 2018, pp. 42-50. doi:10.24411/2303-9698-2018-00014
5. ВОЗ представляет новую Глобальную стратегию по гриппу 11 марта 2019 г. Выпуск новостей Женева <https://www.who.int/ru/news-room/detail/11-03-2019-who-launches-new-global-influenza-strategy>. 30.11.2019
6. Гінзбург В.Г. Характеристика загальних та регіональних особливостей динаміки материнської смертності в Україні 12/ Том XVII / 3 Медичні перспективи с.161-167.

7. Грипп у беременных. Клинические рекомендации. Национальное научное общество инфекционистов, 2015. — 111 с.
8. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике / под редакцией А.Г. Чучалина, Т.В. Сологуб. – Санкт-Петербург: Издательско-полиграфический комплекс «НП-Принт», 2014. – 192 с.
9. Донської Б. В. Вплив акцентованої гіпо- та гіперактивності НК-лімфоцитів на імплантацію ембріонів / Б. В. Донської, В. П. Чернишов, В. Ю. Сіренко, Г. В. Стрелко, Д. В. Осипчук // Фізіологічний журнал. - 2014. - Т. 60, № 1. - С. 56-63. - Режим доступу: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Fiziol\\_2014\\_60\\_1\\_10](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Fiziol_2014_60_1_10).
10. Дуда А.К., Дубровский Е.И. Грипп и другие ОРВИ: клиника, осложнения и оптимизация лечения Семейная медицина №6 (56), 2014. С.127-134.
11. 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). С.14-21.
12. Жилка Н.Я., Кудря А.В. Тенденції материнської смертності в Україні та її основні чинники Лікарська справа № 3-4 (2018) 161-168
13. Задорожна В. І., Сергеева Т. А., Некрасова Л. С. Нові віруси грипу та пов'язані з ними ризики (огляд літератури та власних досліджень).Журнал НАМН України, 2016, т. 22, № 1. С. 45-55.
14. Камінський В.В., Жданович О.І., Коломійченко Т.В., Деркач А.Д. Перебіг вагітності після грипу, перенесеного у І триместрі Здоров'я жінки. 2020. № 7 (153). С.14-18.
15. Камінський В.В., Коломійченко Т.В., Жданович О.І., Деркач А.Д., Сербенюк А.В. Оптимізація тактики ведення вагітності після грипу, перенесеного на ранніх термінах вагітності. WORLD SCIENCE, RS Global Sp. z O.O., Poland. 2020; 9(61): 22-29
16. Камінський В.В., Суменко В.В, Жданович О.І., Коломійченко Т.В., Деркач А.Д. Стан мікробіоценозу ґрунту після грипу, перенесеного на ранніх термінах

вагітності. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2020. № 2(46). С.51-65.

17. Карева Е.Н. Особенности фармакологического действия и применения дипиридамола в профилактике и лечении вирусных инфекций CONSILIUM MEDICUM 2016. ТОМ 18. №12 с.80-87
18. Киселев, О.И. Грипп: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика / О.И. Киселев, Л.М. Цыбалова, В.И. Покровский. – М., 2012. – 496 с.
19. Киселев, О.И. Иммуносупрессия при беременности и риски при вирусных инфекциях / О.И. Киселев // Украинский биохимический журнал. – 2013. – Т. 85, № 6. – С. 53-74.
20. Киселёв, О.И. Итоги пандемии гриппа 2009/11: Беременность, иммуносупрессия, грипп и плацентарная экспрессия эндогенных ретровирусов / О.И. Киселёв. - Санкт-Петербург:Росток, 2014.-С. 311-320.
21. Кузнецов Р. А., Перетятко Л. П., Рачкова О. В. Морфологические критерии первичной плацентарной недостаточности // Вестник РУДН. Серия: Медицина. 2011. №5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskie-kriterii-pervichnoy-platsentarnoy-nedostatochnosti> (дата обращения: 25.12.2019).
22. Курносенко И.В., Долгушина В.Ф., Пастернак А.Е. Воспалительные изменения в последе у женщин с преждевременными и своевременными родами // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 3.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24802> (дата обращения: 21.12.2019).
23. Лікування вагітних з тяжким перебігом ГРВІ. Методичні рекомендації / Р.О.Ткаченко, В.В.Камінський, О.Ю.Хоменко, А.В.Камінський. – Київ, 2016. – 28 с.
24. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш., Закирова А.М., & Васильева Э.Н. (2016). Роль витамина d в системе мать-плацента-плод. Практическая медицина, (1 (93)), 26-31
25. МКБ 10 - Международная классификация болезней 10-го пересмотра <https://mkb-10.com/> дата доступа 27.12.2019.

26. Населення України за 2017 рік. Демографічний щорічник. Державна служба статистики України, 2018. 138 с.
27. Новикова С.В., Цивцивадзе Е.Б., Леонова В.Ю., Ефанов А.А. Возможности и перспективы лечения плацентарной недостаточности. Эффективная фармакотерапия. 26/2017 С.22-25
28. Перетятко Л.П., Фатеева Н.В., Кузнецов Р.А., Малышкина А.И. Особенности ремоделирования и спирализации артерий гравидарного эндометрия у женщин с привычным невынашиванием беременности ранних сроков, сопряженным с хроническим эндометритом // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 2.;URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28757> (дата обращения: 25.12.2019).
29. Плужникова Т.А., Михнина Е.А., Давыдова Н.И., Шогирадзе Л.Д. Опыт применения иммуноглобулина для внутривенного введения у беременных с невынашиванием и хроническим эндометритом. Журнал акушерства и женских болезней, 2018. 67 (5), 21-31.
30. Припутневич Т. В., Ачкасова Е. Н., Чубаров В. В., & Гордеев Алексей Борисович (2019). Острые респираторные заболевания и грипп в современном акушерстве: эпидемиологические особенности и проблемы диагностики: обзор литературы. Эпидемиология и вакцинопрофилактика, 18 (3), 89-97.
31. Припутневич Т. В., Ачкасова Е. Н., Чубаров В. В., Гордеев А. Б. Острые респираторные заболевания и грипп в современном акушерстве: эпидемиологические особенности и проблемы диагностики: обзор литературы Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. Том 19, № 3/Epidemiology and Vaccinal Prevention. Vol. 19, No 3. С.89-97. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2019-18-3-89-97>
32. Соколова Т.М., Маринкин И.О., Кулешов В.М., Макаров К.Ю. Опыт применения дипиридамола в группе беременных высокого риска возникновения перинатальной патологии. Медицинский Совет. 2018;(7):98-100. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-7-98-100>

33. Фартушок Т. В. Вірус грипу та вагітність. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології № 1, 2011. С.180-182.
34. Фролов А. Ф., Задорожная В. И. Молекулярная эпидемиология вирусных и прионных болезней. — Киев:ДИА, 2010. — 280 с.
35. Шатунова Е.П., & Линёва О.И. (2019). Роль показателей системы гемостаза и эндотелиальной дисфункции в оценке степени тяжести и прогнозировании развития ДВС - синдрома у беременных с гриппом А(Н1N1). Практическая медицина, 17 (4), 57-61.
36. Шостак В.А. Фетоплацентарная недостаточность: возможности фармакотерапии Медицинские новости. – 2016. – №10. – С. 40–43.  
<http://www.mednovosti.by/journal.aspx?article=7798>
37. Шпак І.В. Вплив грипозної інфекції у вагітних на стан матково-плацентарного та плодово-Плацентарного кровотоку Світ медицини та біології”, номер 3 2013. С.141-144.
38. Шпак І.В. Клініко-морфологічні передумови антенатального дистресу плода у вагітних, які перенесли грип А/Н1N1. Biomedical and biosocial anthropology. 2013, №20. С.21-23.
39. Abdel-Ghafar AN, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al. Update on avian influenza A (H5N1) virus infection in humans. N Engl J Med. 2008;358 (3):261–273.
40. Acs N1, Bánhidly F, Puhó E, Czeizel AE. Maternal influenza during pregnancy and risk of congenital abnormalities in offspring. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2005 Dec;73(12):989-96.
41. Adams Waldorf KM, Mcadams RM. Influence of infection during pregnancy on fetal development . Reproduction (2013) 146 :R151–162. 10.1530/REP-13-0232
42. Al-Haddad BJS, Oler E, Armistead B, Elsayed NA, Weinberger DR, Bernier R, Burd I, Kapur R, Jacobsson B, Wang C, Mysorekar I, Rajagopal L, Adams Waldorf KM. The fetal origins of mental illness. Am J Obstet Gynecol. 2019 Dec;221(6):549-562. doi: 10.1016/j.ajog.2019.06.013.

43. Ammerdorffer A, Stojanov M, Greub G, Baud D. Chlamydia trachomatis and chlamydia-like bacteria: new enemies of human pregnancies. *Curr Opin Infect Dis.* 2017;30(3):289-296. doi:10.1097/QCO.0000000000000369
44. Aranow C. Vitamin D and the immune system. *J Investig Med.* 2011;59(6):881- 886. doi:10.2310/JIM.0b013e31821b8755
45. Arruvito L, Giulianelli S, Flores AC, Paladino N, Barboza M, Lanari C, et al. . NK cells expressing a progesterone receptor are susceptible to progesterone-induced apoptosis. *J Immunol.* (2008) 180:5746–53. 10.4049/jimmunol.180.8.5746
46. Bagga R, Arora P. Genital Micro-Organisms in Pregnancy. *Front Public Health.* 2020;8:225. Published 2020 Jun 16. doi:10.3389/fpubh.2020.00225
47. Balakumar P., Nyo Y.H., Renushia R. et al. Classical and pleiotropic actions of dipyridamole: not enough light to illuminate the dark tunnel? // *Pharmacol. Res.* 2014. Vol. 87. P. 144–150.
48. Balish A., Garten R., Klimov A., et al. Analytical detection of influenza A(H3N2)v and other A variant viruses from the USA by rapid influenza diagnostic tests // *Influenza Other Respi Viruses.* 2013. Vol. 7, N 4. P. 491–496.
49. Bassols J, Serino M, Carreras-Badosa G, et al. Gestational diabetes is associated with changes in placental microbiota and microbiome. *Pediatr Res.* 2016;80(6):777-784. doi:10.1038/pr.2016.155
50. Baum U , Leino T, Gissler M , Kilpi T , Jokinen J Perinatal survival and health after maternal influenza A(H1N1)pdm09 vaccination: A cohort study of pregnancies stratified by trimester of vaccination. *Vaccine.* 2015 Sep 11;33(38):4850-7. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.07.061.
51. Beckers KF, Sones JL. Maternal microbiome and the hypertensive disorder of pregnancy, preeclampsia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2020;318(1):H1-H10. doi:10.1152/ajpheart.00469.2019
52. Beer A.E., Kwak J.Y., Ruiz J.E. Immunophenotypic profiles of peripheral blood lymphocytes in women with recurrent pregnancy losses and in infertile women with multiple failed in vitro fertilization cycles. *Am J Reprod Immunol.*1996;35:P.376-382.

53. Bergdolt L, Dunaevsky A. Brain changes in a maternal immune activation model of neurodevelopmental brain disorders. *Prog Neurobiol.* 2019 Apr;175:1-19. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.12.002.
54. Biancone L., Monteleone I., Del Vecchio Blanco G. et al. Resident bacterial flora and immune system. *Dig. Liver. Dis.* - 2012. - Vol. 34, Suppl. 2. - P. 37-43.
55. Blondon M, Rodabough RJ, Budrys N, et al. The effect of calcium plus vitamin D supplementation on the risk of venous thromboembolism. From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost.* 2015;113(5):999- 1009. doi:10.1160/TH14-05-0478
56. Bulmer JN, Williams PJ, Lash GE. Immune cells in the placental bed. *Int J Dev Biol.* (2010) 542–3:281–94. doi: 10.1387/ijdb.082763jb
57. Burton GJ, Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S745-S761. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577.
58. Cantu J, Tita AT. Management of influenza in pregnancy . *Am J Perinatol.* (2013) 30 :99–103. 10.1055/s-0032-1331033
59. Carlberg C, Haq A. The concept of the personal vitamin D response index. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* 2018, V.175,Pages 12-17. ISSN 0960-0760, <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.12.011>.
60. Carlin LE, Hemann EA, Zacharias ZR, Heusel JW, Legge KL. Natural killer cell recruitment to the lung during influenza A virus infection is dependent on CXCR3, CCR5, and virus exposure dose. *Front Immunol.* (2018) 9:781. 10.3389/fimmu.2018.00781
61. Carlino C, Stabile H, Morrone S, Bulla R, Soriani A, Agostinis C, et al. Recruitment of circulating NK cells through decidual tissues: a possible mechanism controlling NK cell accumulation in the uterus during early pregnancy. *Blood.* (2008) 1116:3108–15. doi: 10.1182/blood-2007-08-105965
62. Cébulo-Vázquez A, Arriaga-Pizano L, Cruz-Cureño G, et al. Medical Outcomes in Women Who Became Pregnant after Vaccination with a Virus-Like Particle Experimental Vaccine against Influenza A (H1N1) 2009 Virus Tested during 2009



- Pandemic Outbreak. *Viruses*. 2019 Sep 17;11(9). pii: E868. doi: 10.3390/v11090868.
63. Cetinkaya M., Ozkan H., Celebi S., et al. Human 2009 influenza A (H1N1) virus infection in a premature infant born to an H1N1-infected mother: placental transmission? // *The Turkish Journal of Pediatrics*. 2011. Vol. 53, N 4. P. 441–444.
  64. Chambers CD, Johnson D, Xu R, Luo Y, Jones KL; OTIS Collaborative Research Group. Oseltamivir use in pregnancy: Risk of birth defects, preterm delivery, and small for gestational age infants. *Birth Defects Res*. 2019 Nov 15;111(19):1487-1493. doi: 10.1002/bdr2.1566. Epub 2019 Aug 8.
  65. Chan-Tack KM, Kim C, Moruf A, Birnkrant DB. Clinical experience with intravenous zanamivir under an Emergency IND program in the United States (2011-2014). *Antivir Ther*. 2015;20(5):561-4. doi: 10.3851/IMP2944.
  66. Chen CJ, Wu GH, Kuo RL, Shih SR. Role of the intestinal microbiota in the immunomodulation of influenza virus infection. *Microbes Infect*. 2017;19(12):570-579. doi:10.1016/j.micinf.2017.09.002
  67. Chen X, Li P, Liu M, et al. Gut dysbiosis induces the development of pre-eclampsia through bacterial translocation. *Gut*. 2020;69(3):513-522. doi:10.1136/gutjnl-2019-319101
  68. Chernyshov V.P., Dons'koi B.V., Sudoma I.O., Goncharova Y.O. Comparative study of immune accentuations predicting IVF failure and IVIG therapy success. *J Reprod Immunol* 2014; 101; 37-38.
  69. Ciacciarelli M., Zerbinati C., Violi F., Iuliano L. Dipyridamole: a drug with unrecognized antioxidant activity // *Curr. Top. Med. Chem*. 2015. Vol. 15. № 9. P. 822–829.
  70. Côté N, Pasquier JC. La prématurité spontanée et le microbiote maternel [Spontaneous preterm birth and the maternal microbiome]. *Med Sci (Paris)*. 2018;34(10):799-805. doi:10.1051/medsci/2018205
  71. Coyne CB, Lazear HM. Zika virus - reigniting the TORCH . *Nat Rev Microbiol*. (2016) 14 :707–15. 10.1038/nrmicro.2016.125

72. David Grove. Tapeworms, Lice, and Prions: A Compendium of Unpleasant Infections. Oxford university press. 2014. 509 p.
73. de Jong MD, Simmons CP, Thanh TT, Hien VM, Smith GJD, Chau TNB, et al. . Fatal outcome of human influenza A (H5N1) is associated with high viral load and hypercytokinemia. *Nat Med.* (2006) 12:1203–7. 10.1038/nm1477
74. DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(35):11060-11065. doi:10.1073/pnas.1502875112
75. Dodd J.M., McLeod A., Windrim R.C., Kingdom J. Antithrombotic therapy for improving maternal or infant health outcomes in women considered at risk of placental dysfunction // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 24. № 7. CD006780.
76. Dulyachai W, Makkoch J, Rianthavorn P, et al. Perinatal pandemic (H1N1) 2009 infection, Thailand. *Emerg Infect Dis* 2010; 16: 343-344
77. Ehsanian R, Timmerman MA, Wright JM, et al. Venous Thromboembolism is Associated With Lack of Vitamin D Supplementation in Patients With Spinal Cord Injury and Low Vitamin D Levels. *PM R.* 2019;11(2):125- 134. doi:10.1016/j.pmrj.2018.09.038
78. Escobar MF, Hincapie MA, Barona JS. Immunological Role of the Maternal Uterine Microbiota in Postpartum Hemorrhage. *Front Immunol.* 2020;11:504. Published 2020 Mar 31. doi:10.3389/fimmu.2020.00504
79. Faas MM, de Vos P. Uterine NK cells and macrophages in pregnancy. *Placenta.* (2017) 56:44–52. doi: 10.1016/j.placenta.2017.03.001
80. Fedson DS. Influenza, evolution, and the next pandemic. *Evol Med Public Health.* 2018;2018(1):260–269. Published 2018 Oct 3. doi:10.1093/emph/eoy027
81. Fell DB, Platt RW, Lanes A, Wilson K, Kaufman JS, Basso O, Buckeridge D. Fetal death and preterm birth associated with maternal influenza vaccination: systematic review. *BJOG.* 2015 Jan;122(1):17-26. doi: 10.1111/1471-0528.12977.
82. Fox C, Eichelberger K. Maternal microbiome and pregnancy outcomes. *Fertil Steril.* 2015;104(6):1358-1363. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.09.037

83. Freeman, D.W. Deaths from Asian influenza associated with pregnancy / D.W. Freeman, A. Barno // *Am. J. Obstet. Gynecol.* - 1959. - Vol. 78. - P. 1172-1175.
84. Gamliel M, Goldman-Wohl D, Isaacson B, Gur C, Stein N, Yamin R, et al. . Trained memory of human uterine NK cells enhances their function in subsequent pregnancies. *Immunity.* (2018) 48:951–62.e5. 10.1016/j.immuni.2018.03.030
85. Gao R, Cao B, Hu Y, et al. Human infection with a novel avian-origin influenza A (H7N9) virus. *N Engl J Med.* 2013;368 (20):1888–1897.
86. Gars ML, Le Gars M, Kay AW, Bayless NL, Aziz N, Dekker CL, et al. . Increased proinflammatory responses of monocytes and plasmacytoid dendritic cells to influenza A virus infection during pregnancy. *J Infect Dis.* (2016) 214:1666–71. 10.1093/infdis/jiw448
87. Garten R., Davis C., Russel C. et al. Antigen and genetic characteristics of swine-origin 2009 A(H1N1) influenza virus circulating in humans // *Science.* — 2009. — 325, № 5937. — P. 197-201.
88. Ghulmiyyah LM, Alame MM, Mirza FG, Zaraket H, Nassar AH. Influenza and its treatment during pregnancy: A review. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015;8(4):297-306. doi: 10.3233/NPM-15814124.
89. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Nitert MD. Contributions of the maternal oral and gut microbiome to placental microbial colonization in overweight and obese pregnant women. *Sci Rep.* 2017;7(1):2860. Published 2017 Jun 6. doi:10.1038/s41598-017-03066-4
90. Grant WB, Cannell JJ. Pregnant women are at increased risk for severe A influenza because they have low serum 25-hydroxyvitamin D levels. *Crit Care Med.* 2010;38(9):1921- 1922. doi:10.1097/CCM.0b013e3181e28603
91. Gustafsson C. Local immune regulation in human pregnancy with focus on decidual macrophages. Linköping University Medical Dissertations. No. 1016. ISBN 978-91-85895-85-4. ISSN N 0345-0082. Printed by LiU-T ryck, Linköping, Sweden, 2007.
92. Hansen LK, Becher N, Bastholm S, et al. The cervical mucus plug inhibits, but does not block, the passage of ascending bacteria from the vagina during

pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2014;93(1):102-108.  
doi:10.1111/aogs.12296

93. Harris J.W. Influenza Occurring in Pregnant Women: A Statistical Study of Thirteen Hundred and Fifty Cases *Journal of the American Medical Association* April 5, 1919, p. 978 – 980 <http://hdl.handle.net/2027/spo.5850flu.0016.585>
94. Heneghan CJ, Onakpoya I, Jones MA, et al. Neuraminidase inhibitors for influenza: a systematic review and meta-analysis of regulatory and mortality data. *Health Technol Assess.* 2016 May;20(42):1-242. doi: 10.3310/hta20420.
95. International Committee on Taxonomy of Viruses. Virus taxonomy 2014 release. [Электронный ресурс]. — Режим доступа: [www.ictvonline.org/virustaxonomy.asp/](http://www.ictvonline.org/virustaxonomy.asp/)
96. James JL, Carter AM, Chamley LW. Human placentation from nidation to 5 weeks of gestation. Part I: What do we know about formative placental development following implantation? *Placenta* (2012) 33 :327–34. 10.1016/j.placenta.2012.01.020
97. Kay AW, Fukuyama J, Aziz N, Dekker CL, Mackey S, Swan GE, et al. . Enhanced natural killer-cell and T-cell responses to influenza A virus during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2014) 111:14506–11.
98. Khiabani H, Trifonov V, Rabadan R. Reassortment patterns in Swine influenza viruses. *PLoS Curr.* 2009;1:RRN1008.
99. Kim HM, Kang YM, Song BM, Kim HS, Seo SH. The 2009 pandemic H1N1 influenza virus is more pathogenic in pregnant mice than seasonal H1N1 influenza virus. *Viral Immunol.* (2012) 25:402–10. 10.1089/vim.2012.0007
100. Komine-Aizawa S, Suzaki A, Trinh QD, Izumi Y, Shibata T, Kuroda K, et al. . H1N1/09 influenza A virus infection of immortalized first trimester human trophoblast cell lines . *Am J Reprod Immunol.* (2012) 68 :226–32. 10.1111/j.1600-0897.2012.01172.x
101. Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ. Pregnancy and infection. *N Engl J Med.* (2014) 370:2211–8. 10.1056/NEJMra1213566

102. Labarrere CA, Dicarolo HL, Bammerlin E, et al. Failure of physiologic transformation of spiral arteries, endothelial and trophoblast cell activation, and acute atherosclerosis in the basal plate of the placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216:287 e1-87 e16.
103. Lapinsky, S. E. H1N1 novel influenza A in pregnant and immunocompromised patients. *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38. – P. e52–e57.
104. Le Bouteiller P, Bensussan A. Up-and-down immunity of pregnancy in humans. *F1000Res.* (2017) 6:1216. doi: 10.12688/f1000research.11690.1
105. 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
106. 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. Vol. 2. P. 225–300.
107. Littauer EQ, Esser ES, Antao OQ, Vassilieva EV, Compans RW, Skountzou I. H1N1 influenza virus infection results in adverse pregnancy outcomes by disrupting tissue-specific hormonal regulation. *PLoS Pathog.* 2017 Nov 27;13(11):e1006757. doi: 10.1371/journal.ppat.1006757.
108. Littauer, E. Q., & Skountzou, I. (2018). Hormonal Regulation of Physiology, Innate Immunity and Antibody Response to H1N1 Influenza Virus Infection During Pregnancy. *Frontiers in immunology*, 9, 2455. doi:10.3389/fimmu.2018.02455
109. Lutz CS1, Carr W2, Cohn A3, Rodriguez L4. Understanding barriers and predictors of maternal immunization: Identifying gaps through an exploratory literature review. *Vaccine.* 2018 Nov 26;36(49):7445-7455. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.10.046. Epub 2018 Oct 28.
110. Marelli-Berg F.M., Clement M, Mauro C, Caligiuri G An immunologist's guide to CD31 function in T-cells. *Journal of Cell Science* 2013 126: 2343-2352; doi: 10.1242/jcs.124099

111. Meijer WJ, Wensing AM, Bruinse HW, Nikkels PG. High rate of chronic villitis in placentas of pregnancies complicated by influenza A/H1N1 infection . *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2014 :768380. 10.1155/2014/768380
112. Memoli MJ, Harvey H, Morens DM, Taubenberger JK. Influenza in pregnancy . *Influenza Other Respir Viruses* (2013) 7 :1033–9. 10.1111/irv.12055
113. Mertz D, Lo CK, Lytvyn L, Ortiz JR, Loeb M Pregnancy as a risk factor for severe influenza infection: an individual participant data meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2019 Aug 2;19(1):683. doi: 10.1186/s12879-019-4318-3.
114. Mor, G. The immune system in pregnancy: a unique complexity: immune system in pregnancy / G. Mor, I. Cardenas // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2010. – 63. – P. 425–433.
115. Moraru M, Carbone J, Alecsandru D, et al. Intravenous immunoglobulin treatment increased live birth rate in a Spanish cohort of women with recurrent reproductive failure and expanded CD56(+) cells. *Am J Reprod Immunol.* 2012;68(1):75-84. doi: 10.1111/j.16000897.2012.01135.x. Epub 2012 Apr 18.
116. Morris, S. K., Pell, L. G., Rahman, M. Z. et al. (2016). Maternal vitamin D supplementation during pregnancy and lactation to prevent acute respiratory infections in infancy in Dhaka, Bangladesh (MDARI trial): protocol for a prospective cohort study nested within a randomized controlled trial. *BMC pregnancy and childbirth*, 16(1), 309. <https://doi.org/10.1186/s12884-016-1103-9>
117. Motro Y., Moran-Gilad J. Next-generation sequencing applications in clinical bacteriology // *Biomolecular Detection and Quantification.* 2017. Vol. 14. P. 1–6.
118. Müller-Schulte E., Gärtner B.C. Vaccinations during pregnancy: a call to sting into action. *Future Microbiology* 2019 14:11, 995-1006 <https://doi.org/10.2217/fmb-2019-0101>
119. Naleway AL, Ball S, Kwong JC, et al. Estimating Vaccine Effectiveness Against Hospitalized Influenza During Pregnancy: Multicountry Protocol for a Retrospective Cohort Study. *JMIR Res Protoc.* 2019 Jan 21;8(1):e11333. doi: 10.2196/11333.

120. Nanri, A., Nakamoto, K., Sakamoto, N., Imai, T., Akter, S., Nonaka, D., & Mizoue, T. (2017). Association of serum 25-hydroxyvitamin D with influenza in case-control study nested in a cohort of Japanese employees. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland), 36(5), 1288–1293. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.08.016>
121. Oldstone MB, Rosen H. Cytokine storm plays a direct role in the morbidity and mortality from influenza virus infection and is chemically treatable with a single sphingosine-1-phosphate agonist molecule. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2014;378:129- 147. doi:10.1007/978-3-319-05879-5\_6
122. Panagodage S., Yong H.E., Da Silva Costa F., Borg JB, Kalionis B, Brennecke SP, Murthi P. Low-dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblast function in an in vitro model of early-onset preeclampsia // *Am J Pathol.* – 2016. – Vol. 186, № 12. – P. 3217–3224.
123. Parnell LA, Briggs CM, Cao B, Delannoy-Bruno O, Schrieffer AE, Mysorekar IU. Microbial communities in placentas from term normal pregnancy exhibit spatially variable profiles. *Sci Rep.* 2017;7(1):11200. Published 2017 Sep 11. doi:10.1038/s41598-017-11514-4
124. Peric A, Weiss J, Vulliemoz N, Baud D, Stojanov M. Bacterial Colonization of the Female Upper Genital Tract. *Int J Mol Sci.* 2019;20(14):3405. Published 2019 Jul 11. doi:10.3390/ijms20143405
125. 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. 10.1136/bmj.d3214
126. Pludowski P, E. Karczarewicz, M. Bayer, G. Carter, D. Chlebna-Sokol, J. Czech-Kowalska, et al., Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency, *Endokrynol. Pol.* 64 (4) (2013) 319–327.
127. Pludowski P, Michael FH, William BG. et al. Vitamin D supplementation guidelines, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, Volume

175, 2018, Pages 125-135, ISSN 0960-0760,  
<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>.

128. Raj RS, Bonney EA, Phillippe M. Influenza, immune system, and pregnancy. *Reprod Sci.* 2014;21(12):1434–1451. doi:10.1177/1933719114537720.
129. 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
130. Recommended childhood and adolescent immunization schedule — United States, 2014 // *Pediatrics.* — 2014. — 133, № 2. — P. 357-363.
131. Regan AK, Klerk Nd , Moore HC, Omer SB, Shellam G, Effler PV Effectiveness of seasonal trivalent influenza vaccination against hospital-attended acute respiratory infections in pregnant women: A retrospective cohort study. *Vaccine.* 2016 Jul 12;34(32):3649-56. doi: 10.1016/j.vaccine.2016.05.032.
132. Rolfes MA, Foppa IM, Garg S, et al. Annual estimates of the burden of seasonal influenza in the United States: A tool for strengthening influenza surveillance and preparedness. *Influenza Other Respi Viruses.* 2018;12:132–137. <https://doi.org/10.1111/irv.12486>
133. Saito S, Minakami H, Nakai A, Unno N, Kubo T, Yoshimura Y. Outcomes of infants exposed to oseltamivir or zanamivir in utero during pandemic (H1N1) 2009. *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Aug;209(2):130.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2013.04.007.
134. Saul L, Mair I, Ivens A, et al. (2019) 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Restrains CD4+ T Cell Priming Ability of CD11c+ Dendritic Cells by Upregulating Expression of CD31. *Front. Immunol.* 10:600. doi: 10.3389/fimmu.2019.00600
135. Schoots MH, Gordijn SJ, Scherjon SA, van Goor H, Hillebrands JL. Oxidative stress in placental pathology. *Placenta.* 2018 Sep;69:153-161. doi: 10.1016/j.placenta.2018.03.003. Epub 2018 Mar 16.
136. Seshadri S, Sunkara S. Natural killer cells in female infertility and recurrent miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update.* 2013;20(3):429-438. doi:10.1093/humupd/dmt056.



137. Siston AM, Rasmussen SA, Honein MA, et al. Pandemic 2009 influenza A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA*. 2010;303(15):1517–1525.
138. Solt I. The human microbiome and the great obstetrical syndromes: a new frontier in maternal-fetal medicine. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015;29(2):165-175. doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.04.024
139. Somerville LK, Basile K, Dwyer DE, Kok J The impact of influenza virus infection in pregnancy. *Future Microbiol*. 2018 Feb;13:263-274. doi: 10.2217/fmb-2017-0096.
140. Soudja SM, Ruiz AL, Marie JC, Lauvau G. Inflammatory monocytes activate memory CD8 T and innate NK lymphocytes independent of cognate antigen during microbial pathogen invasion. *Immunity*. (2012) 37:549–62. 10.1016/j.immuni.2012.05.029
141. Sullivan SG, Price OH, Regan AK. Burden, effectiveness and safety of influenza vaccines in elderly, paediatric and pregnant populations. *Ther Adv Vaccines Immunother*. 2019 Feb 7;7:2515135519826481. doi: 10.1177/2515135519826481.
142. Toda K. Is acetaminophen safe in pregnancy? *Scand J Pain*. 2017 Oct;17:445-446. doi: 10.1016/j.sjpain.2017.09.007.
143. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, et al. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2019 Mar 5;68(6):e1-e47. doi: 10.1093/cid/ciy866.
144. Vacca P, Vitale C, Montaldo E, Conte R, Cantoni C, Fulcheri E, et al. CD34+ hematopoietic precursors are present in human decidua and differentiate into natural killer cells upon interaction with stromal cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. (2011) 108:2402–7. doi: 10.1073/pnas.1016257108
145. van de Wijgert JHHM, Jaspers V. The global health impact of vaginal dysbiosis. *Res Microbiol*. 2017;168(9-10):859-864. doi:10.1016/j.resmic.2017.02.003

146. van der Sluijs KF, van Elden LJ, Nijhuis M, et al. IL-10 is an important mediator of the enhanced susceptibility to pneumococcal pneumonia after influenza infection. *J Immunol.* 2004;172 (12):7603–7609.
147. van Riel D, Mittrücker HW, Engels G, Klingel K, Markert UR, Gabriel G. Influenza pathogenicity during pregnancy in women and animal models. *Semin Immunopathol.* 2016 Nov;38(6):719-726.
148. Vermillion, M.S., Klein, S.L. Pregnancy and infection: using disease pathogenesis to inform vaccine strategy. *npj Vaccines* 3, 6 (2018) doi:10.1038/s41541-017-0042-4
149. Wang R., Taubenberger J.K. Methods for molecular surveillance of influenza // *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010. Vol. 8, N 5. P. 517–527.
150. Winger E.E., Reed J.L., Ashoush S., El-Toukhy T. Elevated Preconception CD56(+) 16(+) and/or Th1:Th2 Levels Predict Benefit from IVIG Therapy in Subfertile Women Undergoing IVF. *Am J Reprod Immunol* 2011; 66:394-403.
151. Wright PF NG, Kawaoka Y. Orthomyxoviruses. In: Howley DMKaPM, editor. , ed. *Fields Virology.* Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007:1691–1740.
152. Yildiz S, Mazel-Sanchez B, Kandasamy M, Manicassamy B, Schmolke M. Influenza A virus infection impacts systemic microbiota dynamics and causes quantitative enteric dysbiosis. *Microbiome.* 2018;6(1):9. Published 2018 Jan 10. doi:10.1186/s40168-017-0386-z