

ЗАТРИМКА РОСТУ ПЛОДА ЯК УСКЛАДНЕННЯ ПОСТКОВІДНОГО ЕНДОТЕЛІЇТУ: ПРИЧИНИ, НАСЛІДКИ, ШЛЯХИ ПРОФІЛАКТИКИ

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65.44-52>



І. А. ЖАБЧЕНКО

д. мед. н., професор, керівниця відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0001-5622-5813

І. С. ЛИЩЕНКО

к. мед. н., науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О. М. Лук'янової НАМН України», м. Київ
ORCID: 0000-0002-0124-765X

Контакти:

Жабченко Ірина Анатоліївна
ДУ «ПАГ ім. акад. О. М. Лук'янової НАМН України»,
відділення патології вагітності та пологів
04050, Київ, П. Майбороди, 8
Тел.: +38 (067) 504-35-18
Email: izhab@ukr.net

ВСТУП

Найчастіше відставання росту дитини на внутрішньоутробному етапі виникає в результаті недостатнього надходження чи засвоєння поживних речовин і кисню. Основними причинами таких порушень є патологічні зміни у фетоплацентарній системі, організмах матері та плода, плодових оболонках. Затримка росту плода (ЗРП) може виникати під впливом різних чинників: материнських, плодових, плацентарних, нутритивних тощо.

Так, захворювання матері, зумовлені обмеженням надходження кисню і поживних речовин, розвиваються при анемії та інших хворобах крові, патологічних станах, що супроводжуються спазмом судин і серцевою недостатністю. Ризик ЗРП підвищений у жінок, які перенесли гострі інфекції, а також у вагітних із гінекологічною патологією та ендокринними захворюваннями.

Порушення засвоєння поживних речовин у плода виникає при генетичних дефектах, аномаліях розвитку центральної нервової системи, серцево-судинної системи та нирок. Ризик появи аномалій та ЗРП підвищується при внутрішньоутробному ураженні плода інфекційними агентами, наприклад внутрішньоклітинними паразитами, вірусами герпесу, краснухи, ВІЛ, Коксаки, гепатитів В і С.

У сучасному світі в результаті дії багатьох чинників у вагітних дедалі частіше фіксуються симптоми плацентарної дисфункції (ПД). Неповноцінне функціонування плаценти призводить до небажаних наслідків для плода, починаючи від синдрому ЗРП і закінчуючи низкою захворювань. При пошкодженні понад 10% плацентарної тканини формується плацентарна недостатність, яка є основною причиною затримки внутрішньоутробного дозрівання дитини. Гіпоксія плода виникає при інфарктах плаценти, її передчасному відшаруванні або інволюції [1, 2].

Свій негативний внесок у розвиток ЗРП робить і недостатнє харчування жінки. У жінок, які дотримуються низькокалорійної дієти, спостерігається дефіцит білка, складних вуглеводів, мікро- і макроелементів, що супроводжується зниженням рівня поживних

речовин у крові та спричиняє уповільнення пластичних процесів у тканинах і органах плода, а отже, й затримку росту [3].

Порушення в періоді внутрішньоутробного росту плода зумовлюють високу частоту мертвонароджень, а також впливають на рівень неонатальної та дитячої смертності, призводять до довгострокових негативних наслідків для подальшого зростання, розвитку та здоров'я дітей. За даними експертів ВООЗ, серед віддалених наслідків неадекватного харчування на ранніх етапах розвитку плода/дитини – підвищення ризику захворювань і смерті від них у будь-якому періоді життя в 4–10 разів [1]. З огляду на це категорія маловагових для гестаційного віку дітей заслуговує на особливу увагу з боку неонатологів, педіатрів, нутриціологів.

Частота ЗРП у популяції дуже варіабельна й залежить від низки чинників. Так, у практично здорових вагітних ЗРП реєструють у 3–5% випадків, при обтяженому акушерсько-гінекологічному діагнозі та ускладненій вагітності – у 10–25% [4].

За даними ВООЗ, кількість новонароджених із затримкою росту коливається від 6,5% у країнах Європи до 31,1% у Центральній Азії. Частота ЗРП зростає зі зменшенням гестаційного віку при народженні та може досягати 60% серед народжених недоношеними [5].

Морфофункціональні зміни в хоріоні/плаценті у вагітних із COVID-19 на тлі постковідного ендотеліїту є основним патогенетичним чинником розвитку прееклампсії, ЗРП, антенатальної загибелі плода та порушеного стану плода й новонароджених. Саме тому постає актуальне питання щодо можливостей певних медичних втручань у профілактиці та корекції ЗРП саме в жінок, які перенесли коронавірусну хворобу під час вагітності. Достатнє насичення організму вагітної донатором оксиду азоту L-аргініном і головним кофактором обміну жирних кислот у клітинах L-карнітином разом із покращенням мікроциркуляції та корекцією гіповолемічних порушень у фетоплацентарному комплексі (ФПК) можна вважати одним з реальних шляхів профілактики ЗРП у жінок у постковідному періоді.

Мета огляду: підвищити клінічну інформованість лікарської спільноти щодо проблеми розвитку затримки внутрішньоутробного росту плода на тлі перенесеної під час вагітності коронавірусної хвороби, а також висвітлити дані щодо чинників ризику, впливу на подальший розвиток дитини та напрямів профілактики й корекції цієї патології в період гестації.

Методи: аналіз наукової літератури щодо патогенезу, діагностики, впливу на життя та здоров'я новонародженого із ЗРП у жінок після перенесеного COVID-19, а також можливостей медикаментозної корекції ПД під час вагітності.

АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

Чинники формування внутрішньоутробної ЗРП та перинатальні ускладнення

У структурі причин ЗРП виділяють материнські, плацентарно-пуповинні та генетичні чинники.

Близько третини плодів мають затримку росту через вплив генетичних факторів, як-от делеція короткого плеча хромосоми 4, довгого плеча хромосоми 13, трисомія хромосоми 13, 18, 21, вроджені порушення обміну речовин (галактоземія, фенілкетонурія тощо), а також унаслідок поточної внутрішньоутробної інфекції, наприклад цитомегаловірусної, герпетичної, краснухи тощо. Ці причини часом важко контролювати, і відповідно прогноз для плода й дитини тісно пов'язаний з основним захворюванням.

До материнських причин відносять такі захворювання, як артеріальна гіпертензія (включаючи асоційовану з вагітністю), хронічна патологія серцево-судинної системи, цукровий діабет 1-го типу, гемоглобінопатія, аутоімунні захворювання, тромбофілії, а також недостатнє харчування, куріння, вживання алкоголю та наркотичних засобів. До плацентарних і пуповинних причин належать фетофетальний трансфузійний синдром, плацентарні аномалії, передлежання плаценти, часткове відшарування плаценти, аномалії формування та прикріплення пуповини, багатоплідна вагітність [3]. Порушення розвитку плода може також виникати при хоріоамніоніті, патології пуповини, маловодді, утворенні амніотичних перетяжок.

Одна з поширених причин ЗРП – ізоіммунна несумісність плода та матері за Rh-фактором. У цьому разі виникає гемоліз еритроцитів плода з утворенням непрямого токсичного білірубину. Гемолітична анемія та патологічні процеси, які відбуваються в дитячому організмі, спричиняють порушення оксигенації та засвоєння поживних речовин, що надходять від вагітної. Наслідком цього є уповільнення нормального розвитку плода.

До поняття «недостатнє харчування плода» включають як відхилення параметрів фізичного розвитку, так і дефіцит білка, калорій, окремих мікронутрієнтів і навіть гіпоксію та анемію у плода у процесі виношування вагітності [6]. ЗРП розвивається внаслідок недостатнього для адекватного зростання плода надходження кисню та нутрієнтів, зокрема й через зміни судин, що ведуть до плаценти.

Встановлено, що більшість ембріональних втрат у ссавців відбувається на ранніх термінах вагітності, а саме до 30% запліднених яйцеклітин у більшості видів тварин і понад

50% – у жінок. Причиною цих випадків є наявність критичних періодів розвитку вагітності: нідації, плацентарної ембріонального органогенезу та їхньої адекватної завершеності [7]. Формування судинної системи в ці періоди досягається шляхом неоангіогенезу за допомогою утворення кровосносних судин *de novo* з мезенхімальних клітин, які реконструюються шляхом ангіогенезу [8].

Плацентарна ангіогенез ендометрію та ангіогенез у материнських, плацентарних і плодових тканинах, супроводжуючись значним збільшенням маткового та плодового кровотоку. Ці процеси забезпечують оптимальний розвиток та заповнення метаболічних потреб зародка і, можливо, також впливають на рівень фізіологічного обміну системи мати – плацента – плід на пізніших термінах гестації [9].

Ангіогенез являє собою багатоступінчастий процес, що включає активацію і проліферацію ендотеліальних клітин, деградацію їхньої базальної мембрани, міграцію через екстрацелюлярний матрикс із залученням гладеньком'язових клітин, формування судин [10].

Зменшення темпів неоваскуляризації в плаценті та зростання судинного опору в матці можуть бути одними з основних причин ранніх ембріональних втрат, а на пізніших термінах гестації – передчасних пологів, гестаційного діабету, прееклампсії та внутрішньоутробної ЗРП [9].

До причин первинної плацентарної недостатності слід віднести:

- оксидативний стрес в органах репродуктивної системи через дефіцит основних нутрієнтів – фолатів, заліза, магнію, вітаміну D;
- гормональний дисбаланс (недостатність лютеїнової фази, синдром полікістозу яєчників, гіперандрогенія тощо);
- екстрагенітальну патологію в матері (ожиріння, цукровий діабет, гіпертензивні розлади);
- голодування, стрес і, як наслідок, порушення формування спіральних маткових артерій та їхнього ендотелію.

У нормі за фізіологічного перебігу вагітності відбувається дві хвили інвазії цитотрофобласта до спіральних артерій:

- перша хвиля – інвазія до ендометріальних сегментів спіральних артерій, 6–8 тижнів;
- друга хвиля – інвазія до міометральних сегментів спіральних артерій, 14–16 тижнів.

За фізіологічного перебігу ендотеліальний і м'язовий шари спіральних артерій цілком заміщуються фібриноїдом, втрачають м'язово-еластичну структуру та здатність до скорочення, у такий спосіб формуються матково-плацентарні судини.

Відбувається гестаційна перебудова судин вагітної як головна складова фізіологічного формування плода: за нормального перебігу вагітності ворсини хоріона починають вросати в децидуальну оболонку, клітини трофобласта занурюються до ендометрію, зрощуючись зі спіральними артеріями, а от наскільки інтенсивно занурюватиметься трофобласт, залежить від кількості оксиду азоту (NO). У цей період ендотеліальні клітини спіральних артерій заміщуються

клітинами трофобласта, у цій ділянці атрофується гладенька мускулатура спіральних артерій. Так утворюються матково-плацентарні судини, що мають вигляд широко розкритої труби. Оскільки в них немає ендотелію і м'язів, ці судини не можуть скорочуватися. Ділянки маткових судин зберігають розширений стан завдяки фізіологічній інтенсифікації системи L-аргінін/оксид азоту. При недостатній інвазії цитотрофобласта до спіральних артерій у них зберігається гладеньком'язова структура, адренергічна іннервація та відповідно здатність реагувати на дію вазоактивних медіаторів. Це зумовлює необхідність достатнього рівня оксиду азоту в організмі жінки ще напередодні зачаття [11].

ЗРП може призвести до цілого спектру перинатальних ускладнень, включаючи внутрішньоутробну загибель плода, асфіксію, аспірацію навколоплідних вод, що містять меконій, підвищення частоти операцій кесаревого розтину. Тривалий час уважалося, що стрес, який переживають плоди із затримкою росту, призводить до раннього дозрівання, що знижує перинатальну захворюваність у недоношених із ЗРП порівняно з новонародженими з нормальним фізичним розвитком при народженні. I. Bernstein та співавт. досліджували це питання, ідентифікувавши майже 20 000 новонароджених білих та афроамериканців без серйозних аномалій із 196 центрів, і виявили підвищення ризиків у недоношених із ЗРП. За даними цих авторів, відносний ризик (ВР) смерті становив 2,77; 95% довірчий інтервал (ДІ) 2,31–3,33; ВР респіраторного дистрес-синдрому – 1,19; 95% ДІ 1,03–1,29; ВР внутрішньошлуночкового крововиливу – 1,13; 95% ДІ 0,99–1,29; ВР тяжкої кровотечі – 1,27; 95% ДІ 0,98–1,59; ВР некротичного ентероколіту – 1,27; 95% ДІ 1,05–1,53 [12].

У Швеції в когортному дослідженні було встановлено десятиразове підвищення рівня смертності серед дуже маленьких плодів [3]. Утім, слід пам'ятати, що мала вага при народженні є лише симптомом, а не діагнозом. Крім того, з усіх плодів, які мають масу та/або довжину тіла на рівні 10-го перцентилу або нижче, 40% є конституційно малими. Отже, низькі параметри фізичного розвитку внутрішньоутробного плода не є обов'язковим результатом впливу патологічного процесу під час вагітності. Для такої категорії пацієнтів в іноземній науковій медичній літературі використовують термін *small for gestational age (SGA)* – «малий для гестаційного віку». Ці діти, як правило, здорові й не потребують призначення корекції та/або лікування, необхідне лише контролювання темпів зростання [3].

Так само J. Gardosi і співавт. зазначають, що майже 40% мертвнонароджених плодів, які не мали вад розвитку, були малими для гестаційного віку, що відповідав терміну вагітності [13].

Окрему групу дітей становлять недоношені новонароджені із ЗРП. Відомо, що в них спостерігається від початку менша частка жиру в організмі та швидке збільшення обсягу жирової маси в неонатальному періоді, що може бути несприятливою ознакою подальшого розвитку та стану здоров'я. Оцінювання зміни складу тіла дає змогу своєчасно коригувати харчування новонародженого [14].

Діти, які народилися із ЗРП, перебувають у групі підвищеного ризику розвитку таких неонатальних ускладнень,

як гіпотермія, гіпоглікемія, гіпокальціємія, висока в'язкість крові (поліцитемія), жовтяниця, некротичний ентероколіт, тромбоцитопенія та ниркова недостатність. У маловагових недоношених підвищений ризик формування тяжких форм бронхолегеневої дисплазії [15].

Низка дослідників у результатах своїх робіт демонструють високу частоту неонатальних інфекційних захворювань, включно з сепсисом, серед дітей, які народилися із ЗРП [16, 17].

Близько 75% дітей із ЗРП мають ознаки ентеральної недостатності. Так, панкреатичну недостатність виявляють у 50% малюків, які народилися із ЗРП, біліарну недостатність та колідистальний синдром – у 25% [18].

Внаслідок порушення брижового кровотоку в кишковій стінці та незрілості бар'єрної функції кишечника створюються передумови для розвитку некротичного ентероколіту, маніфестація якого передбачає необхідність ентеральної паузи, тривалу антибактеріальну терапію, уповільнення темпів нарощування обсягу ентерального харчування [19, 20]. До порушення формування нормальної мікробіоти в дітей із ЗРП призводять такі причини: висока частота оперативних пологів (кесарів розтин), відстрочене прикладання до грудей, перебування дитини в палаті інтенсивної терапії або відділенні реанімації, низький відсоток використання грудного молока при ентеральному вигодовуванні. У результаті формується хибне коло — нутритивна недостатність впливає на розвиток дисбіозу, який зі свого боку сприяє порушенням засвоєння компонентів харчування. Крім того, зміна індексу катаболізму білка, який розраховують як співвідношення вмісту в крові $\alpha 1$ -антитрипсину та концентрації трансферину, що виявляється в дітей із ЗРП, свідчить про катаболічну спрямованість білкового обміну на тлі зниження інтенсивності його синтезу. У кожній п'ятій дитини наявна гіпокальціємія, яка поєднується з підвищенням вмісту паратгормону та зниженням концентрації кальцитоніну, що корелює з тяжкістю дефіциту харчування, порушенням метаболізму кісткової тканини і проявляється низькими темпами ремоделювання кістки [21]. У недоношених із ЗРП значно частіше діагностується метаболічна хвороба кісток через порушення транспорту фосфору при плацентарній недостатності та тривалі парентеральне харчування. Як наслідок – високий ризик переломів кісток. У дітей, які народилися із ЗРП, також спостерігається дисбаланс інших мікро- та макроелементів. Зокрема, підвищений вміст так званих токсичних (Cu, Zn, Ni, Mn, Cr, C, Cr) і малотоксичних (Al, Ca, Mg, Zn, Na) елементів, знижений запас заліза. Поряд із цим фіксується зазначене зменшення розмірів печінки й виснаження запасів глікогену. Визначаються нижчі рівні кортизолу та відсутність кортизолового сплеску в момент народження, знижений рівень сироваткового альбуміну, тироксиназв'язувального преальбуміну, трансферину і ретинолзв'язувального білка (особливо при гіпотрофічному варіанті ЗРП). Порушений також обмін фолієвої кислоти, яка виступає кофактором у великій кількості клітинних реакцій, у їхньому диференціюванні, життєзабезпеченні [21].

Отже, поліорганність ураження в дитини, яка народилася із ЗРП (як доношеної, так і недоношеної), зумовлена особли-

востями реакцій внутрішньоутробного плода із затримкою росту. Зокрема, при обмеженому резерві харчування плід перерозподіляє кровообіг для підтримки функції та розвитку життєво важливих органів: головного мозку (феномен «зберігання» головного мозку), серця, надниркових залоз з «обкраданням» кісткового мозку, м'язів, легень, органів шлунково-кишкового тракту, нирок [3].

З огляду на це в дітей, які народилися із ЗРП, менша кількість та обсяг нефронів, що є чинником ризику розвитку ниркової недостатності та гломерулярної гіпертензії. Гіпоксія плода і підвищена опірність у судинному руслі плаценти зумовлюють специфічні порушення в серцево-судинній системі, сприяючи зниженню проліферації клітин міокарда, що призводить до зменшення товщини серцевого м'яза, ендотеліальної дисфункції, яка виявляється практично в усіх дітей із ЗРП [18]. Усі зазначені порушення істотно впливають на подальший розвиток дитини та стан здоров'я в інші періоди життя людини.

Віддалені наслідки недостатності харчування в період внутрішньоутробного розвитку

Нині активно вивчається зв'язок між зростанням, відставанням і збереженням здоров'я протягом життя людини. Це дає змогу інакше поглянути на онтогенез, формування основ для подальшого здоров'я на ранніх стадіях розвитку організму, а також на первинну профілактику захворювань [2]. Так, у дітей, які народилися із ЗРП, вже в ранньому віці фіксується висока частота кишкових інфекцій, у кожної п'ятої дитини повільно регресують наслідки перинатальних уражень центральної нервової системи на першому році життя. Такі діти у 2,4 раза частіше мають ознаки мінімальних мозкових дисфункцій, дитячий церебральний параліч, рухові та когнітивні порушення, 32% дітей із тяжкою формою ЗРП мають проблеми при навчанні та не можуть закінчити повний курс загальноосвітньої школи. Частка дітей із хронічними захворюваннями легень становить 74% за наявності ЗРП і 49% за її відсутності [15].

Натепер доведено, що недостатнє харчування в період внутрішньоутробного розвитку та народження дитини з низькою масою тіла слугують чинниками ризику розвитку багатьох хвороб у працездатному та літньому віці (атеросклероз, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, інсулінорезистентний діабет, ожиріння тощо). Також для цієї категорії людей типовим є тривале збереження недостатності харчування, відставання в зрості, порушення пам'яті, поведінки, розвиток хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту, нирок, серцево-судинної системи [2].

Діти, які народилися із ЗРП, потрапляють до категорії *failure to thrive* (дослівно «неспроможність процвітати») – англословний термін, що означає низку ситуацій, при яких дитина має дуже мізерне збільшення маси тіла, а іноді й зросту, і формування нервово-психічних навичок [22]. У вітчизняній медичній літературі немає точного еквівалента цього терміна, зазвичай цей стан відносять до гіпотрофії. Крім того, зміни метаболізму та композиції тіла у плода в період внутрішньоутробного розвитку надалі негативно

впливають на репродуктивну функцію, дітонородження і підвищують ризик народження маловагового потомства.

Механізми формування наслідків внутрішньоутробної ЗРП

Центральною ідеєю зв'язку ЗРП із віддаленими наслідками є «програмування харчуванням» — широка концепція, згідно з якою стимул чи пошкодження у критичний період раннього розвитку можуть спричинити тривалі або довічні ефекти [23]. Схематично вплив порушень харчування через епігенетичний шлях регуляції розвитку організму людини на метаболізм може бути представлений так: порушення внутрішньоутробного харчування запускає епігенетичний шлях регуляції через експресію генів, метаболізм клітин та клітинну проліферацію, що призводить до порушення роботи рецепторів, транспортних білків, ферментів, факторів росту, які зв'язують білки. Одночасно формується змінена спрямованість сигналів адипоцитів у відповідь на надходження нутрієнтів, змінюються активність ферментів, синтез білка, чутливість рецепторів до гормонів (інсуліну, лептину, гормону росту та ін.). На думку Р. Glukman і співавт., у дитини, яка народилася при ускладненому перебігу вагітності, несприятлива ситуація після народження прогнозується ще в період внутрішньоутробного розвитку [24]. При цьому організм вибудовує стратегію підготовки до виживання, формує «економічний фенотип» (за теорією Р. Баркера): після народження в цих дітей спостерігається сповільнене зростання, ранній пубертатний період, зміна гормонального статусу, поведінки, підвищення резистентності до інсуліну, схильність до накопичення жирової тканини [25].

Сучасні уявлення про вплив COVID-19 на ендотелій судин, перебіг вагітності та стан ФПК

Сучасні реалії адресують нові виклики: засвідчено істотне підвищення частоти акушерських і перинатальних ускладнень, зокрема розвитку ЗРП, саме в когорті жінок, які перенесли COVID-19 у період гестації. Так, зафіксовано підвищений ризик передчасних пологів серед вагітних із COVID-19: у дослідженні, яке включало жінок з інфекцією COVID-19 у II триместрі, виявлено вищі показники передчасних пологів, мертвонародження та дистресу плода. Частота передчасних пологів була значно вищою в симптоматичних хворих порівняно з безсимптомними вагітними [26].

У плацентарних тканинах під час вагітності на тлі COVID-19 виявлено підвищену поширеність децидуальної артеріопатії та інші ознаки гіперперфузії судин у матері, що зумовлює аномалії оксигенації та призводить до несприятливих перинатальних наслідків. Ці зміни можуть свідчити про ускладнення, пов'язані з плацентарною вірусною інфекцією, системним запаленням (цитокіновий шторм), гіпоксією матері або станом гіперкоагуляції [27].

Це судження підтверджують і останні дослідження щодо впливу різних штамів COVID-19 на судинну систему плаценти. Визначено, що інфекція SARS-CoV-2 під час вагітності тісно пов'язана з ознаками мальперфузії судин матері, особливо децидуальною артеріопатією. Цей зв'язок більш

виражений у періоди високої циркуляції штамів Альфа/Гамма, Дельта та Оміврон. Прискорене дозрівання ворсинок плаценти/хоріона було різко та значно підвищене при COVID-19 від середнього до тяжкого ступеня, водночас частота мальперфузії судин матері й децидуальної артеріопатії зросла при більш тяжкому перебігу COVID-19.

Мальперфузія судин матері – сукупність знахідок, пов'язаних із гіпертонічними розладами під час вагітності, включно з прееклампсією, а децидуальна артеріопатія є сукупністю уражень, пов'язаних із невдалою адаптацією судин матки під час вагітності, і вважається причиною прееклампсії.

Питання взаємодії інфекції SARS-CoV-2, тяжкість COVID-19 і супутніх захворювань, включаючи гіпертензію вагітних, діабет під час вагітності та ожиріння до вагітності, є досить складним. Проте доведено, що тяжкий COVID-19 під час вагітності асоціювався саме із супутніми захворюваннями. Так, при зараженні штамом Оміврон на тлі ожиріння були більш виражені зміни судин плаценти. Усі дослідники погоджуються, що інфікування SARS-CoV-2 під час вагітності достовірно пов'язане з подальшим розвитком прееклампсії [28].

Частота несприятливих результатів вагітності, включно з мертворожденням, зросла з появою нових штамів, зокрема Дельта та Оміврон.

Морфологічні порушення в хоріоні/плаценті у вагітних із COVID-19 є основним патогенетичним чинником розвитку прееклампсії, ЗРП, антенатальної загибелі плода та порушеного стану плода й новонароджених.

У випадках вагітності з підтвердженою інфекцією COVID-19 найчастішими ускладненнями перебігу вагітності та стану плода і новонародженого є: фетальний респіраторний дистрес (10,7%), передчасний розрив плодових оболонок, передчасні пологи (17,3–39%), ЗРП (10%); вища ймовірність антенатальних кровотеч, що призводять до антенатальної загибелі плода (передчасне відшарування / інфаркт плаценти; передлежання плаценти).

Популяційне дослідження, проведене у Великій Британії, яке включило > 3000 вагітних із лабораторно підтвердженою інфекцією SARS-CoV-2, показало, що антенатальна загибель плода була статистично достовірно частішою у вагітних з інфекцією порівняно з вагітними без інфекції (8,5 на 1000 проти 3,4 на 1000), ВР 2,21, 95% ДІ 1,58–3,11, $p < 0,001$ [29].

Водночас частота передчасних пологів на тлі коронавірусної хвороби зросла до 17,28%, близько 94% з яких – ятрогенні (у середньому 47% – за показаннями з боку матері, 15% – з боку плода), а ризик самовільних абортів у гострий період захворювання становив до 2% [30].

Зростання частоти передчасних пологів на тлі COVID-19 призводить відповідно й до збільшення кількості недоношених новонароджених, часто в поєднанні із ЗРП. Це диктує потребу ретельної профілактики порушень стану здоров'я таких дітей ще внутрішньоутробно, метою якої є створення запасу часу (до 3 діб) для проведення профілактики респіраторного дистрес-синдрому в новонародженого (застосування ніфедипіну, атосибану) та зниження ризику внутрішньомозкових крововиливів у новонародженого (застосування магнію сульфату).

Можливості медикаментозної профілактики та корекції порушень у системі мати – плацента – плід у постковідному періоді

З огляду на всі вищенаведені чинники ризику та впливи ендогенних і екзогенних факторів постає актуальне питання щодо можливостей певних медичних втручань у профілактиці та корекції ЗРП саме в жінок, які перенесли коронавірусну хворобу під час вагітності.

Як було зазначено вище, ділянки маткових судин зберігають розширений стан завдяки фізіологічній інтенсифікації системи L-аргінін/оксид азоту, а це зі свого боку забезпечує повноцінний активний кровотік між маткою та хоріоном/плацентою і сприяє правильному формуванню плода, його зростанню відповідно до гестаційного терміну.

У ролі **енергетичного регулятора вагітності в організмі людини виступає L-карнітин**. Саме L-карнітин контролює енергетичний обмін (продукцію мітохондріями аденозинтрифосфатної кислоти (АТФ)), метаболізм ліпідів та пов'язані з цим інші види обміну речовин). Зі збільшенням терміну гестації в плаценті зростає кількість мітохондрій, що призводить до збільшення внеску електронно-транспортних ланцюгів мітохондрій плаценти в процеси генерації активних форм кисню.

Плацента є центром енергетичного метаболізму, важливого як для плода, так і для материнського організму. При недостатній функції L-карнітину виснажуються окремі ланки антиоксидантного захисту, що провокує формування системного окислювального стресу. Як наслідок цих процесів – розвиток плацентарної недостатності й невиношування вагітності [31].

Як відомо, через плаценту до плода надходять усі життєво необхідні для його розвитку поживні речовини (глюкоза, амінокислоти, жирні кислоти, мікроелементи, вітаміни). Карнітин транспортується до плода з кровотоку матері через плаценту активним транспортом за участю іонів натрію. При цьому концентрація карнітину в крові плода вища, ніж у крові матері.

L-карнітин є головним кофактором обміну жирних кислот у клітинах, оскільки відіграє роль основного переносника довголанцюжкових жирних кислот до мітохондрій, де відбувається їх β-окиснення до ацетил-коензиму А з подальшим утворенням АТФ (1 молекула жирних кислот дає від 128 до 164 молекул АТФ) [32].

Окрім зазначених функцій, L-карнітин виводить із цитоплазми клітин метаболіти і токсичні речовини, покращує метаболічні процеси, чинить нейро-, гепато- та кардіопротекторну дію, прискорює ріст. Зазначені ефекти стали підґрунтям для широкого використання препаратів із вмістом L-карнітину під час та після коронавірусної хвороби.

Щодо ролі L-карнітину для розвитку плода відомо таке: у збідненому киснем і глюкозою середовищі, у якому розвивається плід, енергетичні можливості гліколізу обмежені й основним джерелом матеріалу слугують жирні кислоти. Жирнокислотний тип метаболізму здатний функціонувати при низькій напрузі кисню в тканинах, що запобігає розвитку біоенергетичної гіпоксії, але потребує великої кількості карнітину.

Наслідками недостатності карнітину в організмі матері в період вагітності для дітей першого року життя можуть стати гіпотрофія і недоношеність, перинатальна енцефалопатія, вегетативні дисфункції, підвищена нервово-рефлекторна збудливість і судомні стани, хронічні розлади харчування (як з дефіцитом, так і з надлишком маси тіла) в дитячому віці, затримка рухового і психічного розвитку [32].

Інфікування β -коронавірусом SARS-CoV-2 (тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірусу типу 2) змінює гомеостаз ендотелію судин, сприяючи запальному стану, що завдає шкоди і проковує розвиток протромботичного стану. Пряма вірусна цитотоксичність, спричинена SARS-CoV-2, призводить до загибелі ендотеліальних клітин, у результаті чого змінюються функції судин. Крім того, SARS-CoV-2 зумовлює ендотеліальну дисфункцію і знижує рівень оксиду азоту, посилюючи в такий спосіб судинні ушкодження, що сприяє тромбозу через зміну гомеостазу. NO є плейотропною молекулою, яка спричиняє вазодилатацію, регулює імунну відповідь, пригнічує агрегацію тромбоцитів і зменшує адгезію клітин до ендотелію судин. Крім того, NO діє безпосередньо проти інвазивних агентів, виявляючи антибактеріальну, протівірусну та протигрибкову активність. Високий рівень NO призводить до посилення ендотеліальної дисфункції, що проковує поглиблення запалення, яке призводить до більш тяжкого перебігу захворювання через небажані позитивні зворотні зв'язки. Підтримка гомеостатичного рівня NO може бути корисною як профілактика ендотеліальної дисфункції, спричиненої коронавірусом [33].

Зокрема, багато сучасних керівництв і міжнародних рекомендацій зазначають важливу роль раннього застосування L-аргініну, який є субстратом для NO, що дає змогу профілактувати як порушення трансформації маткових артерій на ранніх етапах гестації, так і порушення їхньої ендотеліальної функції та відповідно запобігти розвитку прееклампсії, ПД і ЗРП [34, 35].

Саме незамінний донатор оксиду азоту L-аргінін є єдиним субстратом для його синтезу. Перетворення L-аргініну в NO – це фізіологічний процес, спрямований на підтримку нормального функціонування ендотелію. При патології вагітності завдяки ендотеліозахисній дії NO зменшує порушену проникність і тромборезистентність судин, запобігає гіперкоагуляції, знижує чутливість судин до судинозвужувальних агентів (ендотеліну, ангіотензину, тромбоксану), що спричиняють генералізований вазоспазм. Аргінін після попередньої біотрансформації в NO виявляє судинорозширювальну дію, позитивно впливає на згортання крові та функціональні властивості циркулювальних елементів крові [11].

З'явилися нові переконливі дані про роль L-аргініну в активації T-ланки імунітету при коронавірусній інфекції та відповідно блокуванні певних ланок розвитку «цитокінового шторму». Виснаження запасів L-аргініну пригнічує передавання сигналів рецептора T-клітин, що в кінцевому підсумку призводить до дисфункції T-клітин і до збільшення генерації активних форм кисню, тим самим загострюючи запалення [36]. Отже, зниження біодоступності L-аргініну спричиняє послаблення відповіді та функції T-клітин, що зрештою призводить до підвищеної сприйнятливості до інфекцій.

Показано, що безперервне застосування L-аргініну протягом 12 тижнів значно знизило рівень інтерлейкіну типу 21 [37], тоді як NO пригнічував проліферацію та функцію людських клітин T-хелперів типу 17, що відіграє важливу роль у патогенезі «цитокінового шторму» й гіперзапальних явищ, які спостерігаються у хворих на COVID-19 [38].

Усі ці властивості аргініну стають украй важливими для вагітних під час і після перенесеної коронавірусної хвороби як із погляду профілактики судинних порушень у системі мати – плацента – плід, так і з метою зниження ризиків тромбозів.

Сучасним і багатофункціональним з огляду на склад, на наш погляд, є препарат Тіворель (Tivor-L) у вигляді розчину для інфузій по 100 мл, який поєднує в собі дві важливі складові впливу на судинні та метаболічні чинники розвитку постковідних ускладнень, зокрема й ЗРП: 1 мл містить 42 мг L-аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину (допоміжна речовина: вода для ін'єкцій).

На тлі постковідного ендотелію порушуються процеси мікроциркуляції у ФПК та розвиваються гіповолемічні розлади в організмі жінки, що може стати підґрунтям розвитку прееклампсії, ПД та ЗРП. Використання препаратів на основі сорбітолу (Реосорбілакт) у дозі 10 мл/кг/добу сприяє стабілізації гемодинаміки, відновленню об'єму циркулювальної крові, покращенню перфузії тканин, характеризується осмодіуретичним ефектом. Сорбітол, який входить до складу препарату Реосорбілакт, згідно з даними Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами США (Food and Drug Administration, FDA), загалом є безпечною речовиною (generally recognized as safe) і може застосовуватися за показаннями практично без обмежень. До того ж 1 л препарату містить: Na^+ – 272,20 ммоль; K^+ – 4,02 ммоль, Ca^{++} – 0,90 ммоль, Mg^{++} – 2,10 ммоль, Cl^- – 112,69 ммоль, Lac^- – 169,55 ммоль, що також сприяє покращенню метаболічних процесів в організмі та профілактиці судинних порушень у різних органах і системах.

Отже, існують шляхи покращення медикаментозних можливостей стабілізації постковідних змін у ФПК при ЗРП та ПД: застосування Реосорбілакту, який характеризується високою осмолярністю (900 мосм/л), спричиняє дилатацію пре- і посткапілярних сфінктерів, покращує реологічні властивості крові. При ПД та ЗРП на тлі постковіду рекомендована добова доза Реосорбілакту становить 3 мл/кг (200 мл/добу). Для покращення перинатальних ефектів після інфузії Реосорбілакту 200 мл рекомендовано продовжити інфузію Тіворелю 100 мл. Курс лікування – 10 днів із подальшим ультразвуковим контролем стану плода та ФПК. Після завершення курсу інфузійної терапії рекомендовано продовжити пероральне застосування тівортину аспартату та L-карнітину протягом 20 днів.

Усе вищенаведене зумовлює необхідність проведення прекоцепційної та гестаційної корекції ендотеліальної дисфункції донаторами оксиду азоту в поєднанні з L-карнітином пацієнткам групи ризику.

У групах високого ризику розвитку ПД, ЗРП, прееклампсії (особливо після перенесеного SARS-CoV-2) показано внутрішньовенне застосування Тіворелю 100 мл один раз на добу протягом 10 днів у поєднанні з Реосорбілактом 200 мл.

На етапі прегравідарної підготовки та впродовж вагітності на амбулаторному етапі тивортін аспартат слід застосовувати по 5 мл 4 рази на день (сніданок, обід, вечеря і перед сном), L-карнітин – по 2,5 мл двічі на добу протягом 20 днів.

Середня тривалість курсу терапії L-аргініном за результатами метааналізу (Y. Bai, 2009) становить 38 днів (від 14 до 180 днів) [11].

На базі відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології імені акад. О.М. Лук'янової НАМН України» проведено клінічне постмаркетингове дослідження впливу зазначеної схеми терапії у вагітних із ЗРП і ПД на тлі перенесеної коронавірусної інфекції саме під час вагітності. Результати будуть представлені в наступних публікаціях.

ВИСНОВКИ

Аналіз доступної літератури та власний клінічний досвід дають змогу констатувати, що після перенесеної під час

вагітності коронавірусної інфекції одним із частих і загрозованих для подальшого розвитку дитини ускладнень є формування ПД та ЗРП на тлі постковідного ендотеліїту. Одним зі шляхів профілактики цих станів є насичення організму жінки донатором оксиду азоту L-аргініном ще з етапу прегравідарної підготовки, що забезпечить адекватний ангиогенез і розвиток ембріона/плода.

У разі появи додаткових чинників ризику, як-от коронавірусна хвороба, може стати в пригоді комплексна терапія із застосуванням препаратів, що покращують мікроциркуляцію та реологічні властивості крові (Реосорбілакт), у комбінації з донатором оксиду азоту і L-карнітином як ендотелійпротективним засобом (Тіворель): на першому етапі – внутрішньовенні послідовні інфузії впродовж 10 днів, на другому етапі – приймання Тивортину й L-карнітину в пероральній формі протягом 20 днів під контролем УЗД стану плода та ФПК.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hirst, J., Villar, J., Kennedy, S., Bhutta, Z. "Being born stunted and/or wasted need not be inevitable." *International Pediatric Association Newsletter* 10.1 (2015): 9–14.
- Lukas, A., Makrides, M., Ziegler, E. "Importance of growth for health and development." *Nestle Nutr Inst Workshop Series Pediatr Program* 65 (2010): 251. DOI: 10.1159/isbn.978-3-8055-9305-2
- Ross, M.G., Smith, C.V. *Fetal Growth Restriction. Update 2018.* Available from: [https://emedicine.medscape.com/article/261226-overview].
- Levine, T.A., Grunau, R.E., McAuliffe, F.M., et al. "Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review." *Pediatrics* 135.1 (2015): 126–41. DOI: 10.1542/peds.2014-1143
- Villar, J., Giuliani, F., Bhutta, Z.A., et al. "Postnatal growth standards for preterm infants: the Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21st Project." *Lancet Glob Health* 3.11 (2015): 681–91. DOI: 10.1016/S2214-109X(15)00163-1.
- Victora, C.G., Villar, J., Barros, F.C., et al. "Anthropometric characterization of impaired fetal growth: risk factors for and prognosis of newborns with stunting or wasting." *JAMA Pediatr* 169.7 (2015): e151431. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.1431
- Plaisier, M. "Decidualisation and angiogenesis." *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 25 (2011): 259–71. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2010.10.011
- D'Andrea, L.D., Romanelli, A., Di Stasi, R., et al. "Bioinorganic aspects of angiogenesis." *Dalton Trans* 39 (2010): 7625–36. DOI: 10.1039/C002439B
- Demir, R., Seval, Y., Huppertz, B. "Vasculogenesis and angiogenesis in the early human placenta." *Acta Histochem* 109 (2007): 257–65. DOI: 10.1016/j.acthis.2007.02.008
- Carmeliet, P. "Angiogenesis in health and disease." *Nat Med* 9 (2003): 653–60. DOI: 10.1038/nm0603-653
- Bai, Y., Sun, L., Yang, T., et al. "Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is effective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials." *Am J Clin Nutr* 89.1 (2009): 77–84. DOI: 10.3945/ajcn.2008.26544
- Bernstein, I.M., Horbar, J.D., Badger, G.J., et al. "Morbidity and mortality among very-low-birth-weight neonates with intrauterine growth restriction. The Vermont Oxford Network." *Am J Obstet Gynecol* 182.1 (2000): 198–206. DOI: 10.1016/S0002-9378(00)70513-8
- Gardosi, J., Madurasinghe, V., Williams, M., et al. "Maternal and fetal risk factors for stillbirth: population based study." *BMJ* 346 (2013). DOI: 10.1136/bmj.f108
- Okada, T., Takahashi, S., Nagano, N., et al. "Early postnatal alteration of body composition in preterm and small for-gestational-age infants: implications of catch-up fat." *Pediatr Res* 77.1–2 (2015): 136–42. DOI: 10.1038/pr.2014.164
- Eriksson, L., Haglund, B., Odland, V., et al. "Perinatal conditions related to growth restriction and inflammation are associated with an increased risk of bronchopulmonary dysplasia." *Acta Paediatr* 104.3 (2015): 259–63. DOI: 10.1111/apa.12888
- Weisz, B., Hogen, L., Yinon, Y., et al. "Perinatal outcome of monozygotic twins with selective IUGR compared with uncomplicated monozygotic twins." *Twin Res Hum Genet* 14 (2011): 457–62. DOI: 10.1375/twin.14.5.457
- Damodaram, M., Story, L., Kulinskaya, E., et al. "Early adverse perinatal complications in preterm growth-restricted fetuses." *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 51 (2011): 204–9. DOI: 10.1111/j.1479-828X.2011.01299.x
- Giussani, D.A., Niu, Y., Herrera, E.A., et al. "Heart disease link to fetal hypoxia and oxidative stress." *Adv Exp Med Biol* 814 (2014): 77–87. DOI: 10.1007/978-1-4939-1031-1_7
- Bozzetti, V., Tagliabue, P.E. "Enteral feeding of intrauterine growth restriction preterm infants: theoretical risks and practical implications." *Pediatr Med Chir* 39.2 (2017): 160. DOI: 10.4081/pmc.2017.160
- Ree, I.M., Smits-Wintjens, V.E., Rijntjes-Jacobs, E.G., et al. "Necrotizing Enterocolitis in Small-for-Gestational-Age Neonates: A Matched Case-Control Study." *Neonatology* 105 (2014): 74–8. DOI: 10.1159/000356033
- Alou, M.T., Lagier, J.C., Raouf, D. "Diet influence on the gut microbiota and dysbiosis related to nutritional disorders." *Human Microbiome J* 1 (2016): 3–11. DOI: 10.1016/j.humic.2016.09.001
- Sirotnak, A.P., Pataki, C. *Failure to Thrive.* Available from: [https://emedicine.medscape.com/article/915575], last accessed Apr 21, 2017.
- Ruemmele, F.M., Garnier-Lengliné, H. "Why Are Genetics Important for Nutrition? Lessons from Epigenetic Research." *Ann Nutr Metab* 60.3 (2012): 38–43. DOI: 10.1159/000337363
- Gluckman, P.D., Hanson, M.A., Low, F.M. "The role of developmental plasticity and epigenetics in human health." *Birth Defects Res C Embryo Today* 93 (2011): 12–8. DOI: 10.1002/bdrc.20198
- Barker, D.J. "The developmental origins of chronic adult disease." *Acta Paediatr Suppl* 93 (2004): 26–33. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2004.tb00236.x
- Verma, S., Bradshaw, C., Auyeung, N.S.F., et al. "Outcome of maternal-newborn dyads after maternal SARS-CoV-2." *Pediatrics* 146.4 (2020): e2020005637. DOI: 10.1542/peds.2020-005637
- Shanes, E.D., Mithal, L.B., Otero, S., et al. "Placental pathology in COVID-19." *Am J Clin Pathol* 154.1 (2020): 23–32. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa089
- Shanes, E.D., Miller, E.S., Otero, S., et al. "Placental Pathology After SARS-CoV-2 Infection in the Pre-Variant of Concern, Alpha / Gamma, Delta, or Omicron Eras." *Int J Surg Pathol* (2022). Available from: [https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/10668969221102534], last accessed May 29, 2022.
- Gurol-Urganci, I., Jardine, J.E., Carroll, F., et al. "Maternal and perinatal outcomes of pregnant women with SARS-CoV-2 infection at the time of birth in England: national cohort study." *Am J Obstet Gynecol* 225.5 (2021): 522.e1–e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.05.016



**LIFE
EXTENSION**
ПРОДОВЖЕННЯ МОЛОДОСТІ



Ксилато- Тівортіновий курс

**допомагає
патогенетично відновити
самопочуття жінки
під час менопаузи**

**5
днів**

**+ 200 мл Ксилату в/в
200 мл Тівортіну в/в**



**20
днів**

**Тівортін
аспартат 10 мл
2 рази/день**



**Енергетична
підтримка та
покращення обміну
вуглеводів¹⁻⁴**

**Покращення
мікроциркуляції та
відновлення
ендотелію^{1,2,5}**

**Захист судин та
відновлення функції
ендотелію^{1,2,5}**

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу КСИЛАТ®

Склад: 1 мл розчину містить ксилітолу 50 мг, натрію ацетату тригідрату (у перерахуванні на натрію ацетат) 2,6 мг, натрію хлориду 6 мг, кальцію хлориду дигідрату (у перерахуванні на кальцій хлорид) 0,1 мг, калію хлориду 0,3 мг, магнію хлориду гексагідрату (у перерахуванні на магній хлорид) 0,1 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. **Енергетична цінність** - 200 ккал/л. Теоретична осмолярність 610 мОсмоль/л, рН 6,0-7,6. **Фармакотерапевтична група.** Кровозамінники та перфузійні розчини. Розчини електролітів. Електроліти у комбінації з іншими препаратами. Код АТС В05Х А31. **Фармакологічні властивості.** Ксилітол - п'ятиатомний спирт, чинить виражену антикетогенну дію, є джерелом енергії з незалежним від інсуліну метаболізмом. Натрію ацетат належить до залужнюючих засобів сповільненої дії. **Показання.** Для часткового покриття потреби у вуглеводах, що виникає при цукровому діабеті та при інших порушеннях утилізації глюкози. **Спосіб застосування та дози.** Вводити внутрішньовенно краплинно, зі швидкістю 50-70 крапель на хвилину. Для парентерального харчування хворих по 600-1000 мл (10-15 мл на 1 кг маси тіла хворого), одноразово або двічі на добу (добова доза може бути розділена на 2 введення). **Побічні реакції.** Алергічні реакції, рідко - тахікардія, подразнення периферичних вен у місці введення. Р.П. UA/1070/01/01, термін дії р.п. необмежений з 02.01.2019.

Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Тівортін® р-н для інфузій.

Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. **Склад:** 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). **Тівортін® аспартат.** Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. **Склад:** 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну - 0,57 г, кислоти аспаргінової - 0,43 г). **Фізико-хімічні властивості:** прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. **Показання.** Астенічні стани, атеросклероз судин серця, головного мозку, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, гіперхолестеринемія. **Побічні реакції.** Рідко - відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, головний біль. **Спосіб застосування та дози.** Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно краплинно зі швидкістю 10 крап./хв за перші 10-15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крап./хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. **Курс терапії:** 7-10 днів. Тівортін® аспартат. Вживають всередину, під час їжі по 5 мл 3-8 разів/добу. Тривалість курсу терапії - 8-15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України UA/8954/01/01, термін дії р.п. необмежений з 22.10.2018, UA/9941/01/01, термін дії р.п. необмежений з 02.10.2019.

Література:

1. Можливості використання препаратів ксилітолу та L-аргініну у менеджменті менопаузи. І.В. Лахно. Репродуктивне здоров'я жінки №2 (47)/2021 С.57-60. **2.** Жінки в менопаузі та стратегія Life extension. І.В. Лахно, В.М. Крєкніна, Ю.В. Подбельцева. Медичні аспекти здоров'я жінки № 3 (138)/2021. **3.** Метаболічна регуляція в мітохондріях як перспективний шлях омолодження організму. Татарчук Т.Ф., Манжалій Е.Г. Репродуктивна ендокринологія. - №3 (59) - 2021. - С. 4. **4.** Інструкція для медичного застосування препарату Ксилат. **5.** Інструкція для медичного застосування препарату Тівортін. Даний матеріал призначений для медичних фахівців і для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів. Перед призначенням ознайомтеся з повним текстом інструкції виробника.

Скануй,
щоб дізнатися
більше про курс
Life extension →



ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

30. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Coronavirus (COVID-19) Infection in Pregnancy. Guidance (2020). Available from: [https://www.rcog.org.uk/guidance/coronavirus-covid-19-pregnancy-and-women-s-health/coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy/], last accessed 29 Apr, 2020.
31. Жабченко, І.А. Харчування матері як індикатор метаболічного контролю вагітності // І.А. Жабченко, С.В. Тертична-Телиук, О.П. Сюдмак // Здоровье женщины. — 2019. — № 1 (137). — С. 74–76.
- Zhabchenko, I.A., Tertychna-Teliuk, S.V., Siudmak, O.R. "Maternal nutrition as an indicator of metabolic control of pregnancy." *Health of Woman* 1.137 (2019): 74–6. DOI: 10.15574/HW.2019.137.74
32. Ismail, A.M., Hamed, A.H., Saso, S., Thabet, H.H. "Adding L-carnitine to clomiphene resistant PCOS women improves the quality of ovulation and the pregnancy rate." *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 180 (2014): 148–52. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.06.008
33. Terroni, B., Lopes, J.R., Chin, C.M., Santos, J.L. "Pleiotropic Effects of Nitric Oxide on SARS-CoV-2 Infections." *Coronaviruses* 2.9 (2021). DOI: 10.2174/2666796701999201230121515
34. Magee, L.A., von Dadelszen, P., Stones, W., Mathai, M. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension (2016): 434 p. Available from: [https://www.glowm.com/resource-type/resource/textbook/title/the-figo-textbook-of-pregnancy-hypertension/resource-doc/2768].
35. Khalil, A.A., Tsikas, D., Akolekar, R., et al. "Asymmetric dimethylarginine, arginine and homoarginine at 11–13 weeks' gestation and preeclampsia: a case-control study." *J Hum Hypertens* 27.1 (2013): 38–43. DOI: 10.1038/jhh.2011.109
36. Dean, M.J., Ochoa, J.B., Sanchez-Pino, M.D., et al. "Severe COVID-19 Is Characterized by an Impaired Type I Interferon Response and Elevated Levels of Arginase Producing Granulocytic Myeloid Derived Suppressor Cells." *Front Immunol* 12 (2021): 695972. DOI: 10.3389/fimmu.2021.695972
37. Liao, S.Y., Linderholm, A., Showalter, M.R., et al. "L-Arginine as a potential GLP-1-mediated immunomodulator of Th17-related cytokines in people with obesity and asthma." *Obes Sci Pract* 7 (2021): 339–45. DOI: 10.1002/osp4.500
38. Бондар, М.В. Ендотелій — головна мішень коронавірусної інфекції // М.В. Бондар, М.М. Пилипенко, О.А. Лоскутов // Медицина неотложных состояний. — 2022. — № 18 (2). — С. 32–39.
- Bondar, M.V., Pylypenko, M.M., Loskutov, O.A. "The endothelium is the main target of coronavirus infection." *Medicine of urgent conditions* 18.2 (2022): 32–9. DOI: 10.22141/2224-0586.18.2.2022.1467

ЗАТРИМКА РОСТУ ПЛОДА ЯК УСКЛАДНЕННЯ ПОСТКОВІДНОГО ЕНДОТЕЛІІТУ: ПРИЧИНИ, НАСЛІДКИ, ШЛЯХИ ПРОФІЛАКТИКИ

Огляд літератури

І.А. Жабченко, д. мед. н., професор, керівниця відділення патології вагітності та пологів ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

І.С. Ліщенко, к. мед. н., науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «ПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

Ризик виникнення затримки розвитку плода (ЗРП) підвищений у жінок, які перенесли гострі інфекції, а також у вагітних із гінекологічною патологією та ендокринними захворюваннями. Свій негативний внесок у розвиток ЗРП робить і недостатнє харчування жінки. Частота ЗРП у популяції дуже варіабельна і залежить від низки причин: у здорових вагітних ЗРП реєструють у 3–5% випадків, при обтяженому акушерсько-гінекологічному діагнозі та ускладненій вагітності — у 10–25%.

Морфофункціональні зміни в хоріоні/плаценті у вагітних із COVID-19 на тлі постковідного ендотелііту є основним патогенетичним чинником розвитку преєклампсії, ЗРП, антенатальної загибелі плода та порушеного стану плода й новонароджених. Достатнє насичення організму вагітної донатором оксиду азоту L-аргініном і головним кофактором обміну жирних кислот у клітинах L-карнітином поряд із покращенням мікроциркуляції та корекцією гіповолемічних порушень у фетоплацентарному комплексі можна вважати одним з реальних шляхів профілактики ЗРП у жінок у постковідному періоді.

Виконано огляд наукової літератури щодо патогенезу, діагностики, впливу на життя та здоров'я новонародженого із ЗРП у жінок після перенесеного COVID-19, а також можливостей медикаментозної корекції плацентарної дисфункції під час вагітності.

Проведений аналіз літературних джерел і власний клінічний досвід дають змогу констатувати, що після перенесеної під час вагітності коронавірусної інфекції одним із частих та загрозливих ускладнень для подальшого розвитку дитини є формування плацентарної дисфункції та ЗРП. Один зі шляхів профілактики цих станів — насичення організму жінки донатором оксиду азоту L-аргініном ще з етапу прегравідарної підготовки, що забезпечить адекватний ангиогенез і розвиток ембріона/плода. У разі появи додаткових чинників ризику, як-от коронавірусна хвороба, може бути корисною комплексна терапія із застосуванням препаратів, що покращують мікроциркуляцію та реологічні властивості крові (Реосорбілакт), у комбінації з донатором оксиду азоту та L-карнітином як ендотеліопротективним засобом (Тіворель).

Ключові слова: вагітність, коронавірусна хвороба, постковідний ендотелііт, ускладнення, затримка розвитку плода, плацентарна дисфункція, ендотелій, оксид азоту, L-карнітин, сорбітол, профілактика.

FETAL GROWTH RETARDATION AS A COMPLICATION OF POST-COVID ENDOTHELITIS: CAUSES, CONSEQUENCES, WAYS OF PREVENTION

Literature review

I.A. Zhabchenko, MD, professor, chief of the Department of pathology of pregnancy and childbirth, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

I.S. Lishchenko, PhD, researcher, Department of pathology of pregnancy and childbirth, SI "O.M. Lukyanova Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine", Kyiv

The risk of fetal intrauterine growth retardation (IUGR) is increased in women who have experienced acute infections, as well as in pregnant women with gynecological pathology and endocrine diseases. A woman's lack of nutrition also makes a negative contribution to the development of IUGR. The frequency of IUGR in the population is very variable and depends on a number of reasons. In practically healthy pregnant women, IUGR is registered in 3–5% of cases, in case of complicated obstetric and gynecological diagnosis and complicated pregnancy — in 10–25%.

Morphofunctional disorders in the chorion/placenta in pregnant women with COVID-19 on the background of post-covid endothelitis are the main pathogenetic factor in the development of preeclampsia, ectopic pregnancy, antenatal fetal death, and impaired condition of the fetus and newborns. Sufficient saturation of the pregnant woman's body with the nitric oxide donor L-arginine and L-carnitine (main cofactor of fatty acid metabolism in cells) with the improvement of microcirculation and the correction of hypovolemic disorders in the fetoplacental complex can be considered one of the real ways to prevent IUGR in women in the post-covid period.

A review of the scientific literature on pathogenesis, diagnosis, impact on the life and health of a newborn with IUGR in women after COVID-19, as well as the possibilities of medical correction of placental dysfunction during pregnancy was performed.

This analysis and our own clinical experience allow us to state the fact that after a coronavirus infection during pregnancy, one of the frequent and threatening for the further development of the child is the formation of placental dysfunction and IUGR. One of the ways to prevent these conditions is to saturate the woman's body with the nitric oxide donor L-arginine from the stage of pre-gravid preparation, which will provide the opportunity for adequate angiogenesis and development of the embryo/fetus. In the case of additional risk factors, such as coronavirus disease, complex therapy blood (Reosorbilact), in combination with a nitric oxide donor and L-carnitine as an endothelium-protective agent (Tivor-L).

Keywords: pregnancy, coronavirus disease, complications, post-COVID endothelitis, fetal growth retardation, placental dysfunction, endothelium, nitric oxide, L-carnitine, sorbitol, prevention.