

# Сучасні можливості корекції постковідних порушень у фетоплацентарному комплексі

**І.А. Жабченко, І.С. Ліщенко**

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ

**Мета дослідження:** визначення особливостей гормонального забезпечення, ферментативної функції печінки та стану фетоплацентарного комплексу (ФПК) у невакцинованих жінок із затримкою росту плода (ЗРП) та плацентарною дисфункцією (ПД), які перехворіли на коронавірусну хворобу під час даної вагітності, на фоні запропонованої схеми корекції виявлених порушень та оцінювання її ефективності.

**Матеріали та методи.** До дослідження увійшли 22 вагітні із ЗРП та ПД, які знаходились на лікуванні та розродженні у відділенні патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» у 2021–2022 рр. та перенесли коронавірусну хворобу під час даної гестації.

Усім вагітним проведено загальноклінічне обстеження та додатково визначено такі параметри: рівень плацентарного лактогену (ПЛ) у сироватці крові, показники ферментативної активності печінки (аланін-амінотрансфераза – АЛТ, аспаратамінотрансфераза – АСТ, гамма-глутамілтранспептидаза – ГГТП), рівень естріолу у сечі (після 22-го тижня вагітності). Обстеження проведено до початку проведення лікувально-профілактичних заходів та через 12–14 днів після 10-денного курсу терапії з одночасним ультразвуковим (УЗ) моніторингом стану ФПК.

У разі встановлення діагнозу ЗРП та ПД проводили курс терапії, який включав щоденні послідовні внутрішньовенні інфузії розчину збалансованого кристалоїдного інфузійного препарату з лактатом та сорбітолом у кількості 200 мл та розчину комплексного внутрішньовенного препарату з L-аргініну гідрохлориду та L-карнітином у кількості 100 мл протягом 10 днів з наступним УЗ-контролем стану плода та ФПК. Оцінювання ефективності лікування проводили за сукупністю клінічних, лабораторних та інструментальних показників через 10 днів терапії.

**Результати.** Усі вагітні мали середній або легкий перебіг коронавірусної хвороби у різні терміни даної гестації. Жінок, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2 у ранні терміни вагітності (до 12 тиж), було 9 (40,9 %), і саме у них діагностовано ЗРП 2-го та 2–3-го ступенів.

Переважає більшість вагітних мала ускладнення гестації. До лікування у 10 (45,5 %) жінок було виявлено маловоддя. У 14 (63,6 %) вагітних констатовано ЗРП, з них: у 3 (13,6 %) вагітних затримка росту плода 2–3-го ступеня, у 6 (27,3 %) вагітних – 2-го ступеня, у 5 (22,7 %) вагітних – 1-го ступеня. Під час аналізу лабораторних показників було виявлено деяке підвищення рівнів АЛТ, АСТ та ГГТП, зниження рівнів естріолу у сечі.

Після запропонованого курсу лікування маловоддя фіксували лише у 2 (9,1 %) жінок. Середній амніотичний індекс до лікування становив 10,1, після лікування – 15,3. Після проведеного лікування ЗРП спостерігалася у 4 (18,2 %) жінок. У результаті проведеного лікування відзначено покращення й усіх визначених лабораторних показників та перинатальних наслідків.

**Висновки.** Запропонована схема корекції виявлених порушень із включенням препаратів збалансованого кристалоїдного інфузійного препарату з лактатом та сорбітолом та комплексного внутрішньовенного препарату з L-аргініну гідрохлориду та L-карнітином дозволила покращити мікроциркуляцію, метаболічні процеси та нормалізувати наслідки постковідного ендотелію у судинній системі організму вагітних взагалі та у ФПК зокрема. Це проявилось у покращенні клінічних, лабораторних, інструментальних показників проведених досліджень та позитивно позначилося на перинатальних результатах.

**Ключові слова:** вагітність, постковідний період, ускладнення, затримка росту плода, плацентарна дисфункція, профілактика, лікування, донатор оксиду азоту, L-карнітин, сорбітол.

## Modern possibilities of correction of postcovid disorders in the fetoplacental complex

**I.A. Zhabchenko, I.S. Lishchenko**

**The objective:** to determine the peculiarities of hormonal support, liver enzymatic function and the state of the fetal-placental complex (FPC) in unvaccinated women with fetal growth retardation (FGR) and placental dysfunction (PD) who was ill with the coronavirus disease during the current pregnancy, on the background of the proposed correction scheme of the disorders and evaluation of its effectiveness.

**Materials and methods.** The study included 22 pregnant women with FGR and PD who were being treated and delivered in the Department of Pregnancy and Childbirth Pathology of the State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine» in 2021–2022 and suffered a coronavirus disease during the current pregnancy. All pregnant women had a general clinical examination and the following parameters were additionally determined: the level of placental lactogen (PL) in blood serum, indicators of liver enzyme activity (alanine aminotransferase – ALT, aspartate aminotransferase – AST, gamma-glutamyl transpeptidase – GHTP), the level of estriol in urine (after the 22d week of pregnancy). The examination was carried out before the start of treatment and preventive measures and 12–14 days after a 10-day course of therapy with simultaneous ultrasound (US) monitoring of the condition of the FPC.

In the case of diagnosis of FGR and PD, a course of therapy was carried out, which included daily consecutive intravenous infusions of a balanced crystalloid infusion preparation with lactate and sorbitol in the amount of 200 ml and a solution of levocarnitine and arginine hydrochloride in the amount of 100 ml for 10 days, followed by ultrasound control of the condition of the fetus and FPC. The evaluation of the effectiveness of the treatment was carried out based on a combination of clinical, laboratory and instrumental indicators after 10 days of therapy.

**Results.** All pregnant women had a moderate or mild course of the coronavirus disease at different terms of the current pregnancy. There were 9 (40.9 %) women who were infected with SARS-CoV-2 in the early terms of pregnancy (up to 12 weeks), and they were diagnosed the 2nd and 2nd-3rd degrees of FGR.

The majority of pregnant women had gestational complications. Before treatment, 10 (45.5 %) women had oligohydramnios. FGR was diagnosed in 14 (63.6 %) pregnant women, among them: in 3 (13.6 %) persons – fetal growth retardation of the 2nd-3rd degree, in 6 (27.3 %) – of the 2nd degree, in 5 (22.7 %) – 1st degree. The analysis of laboratory indicators demonstrated the increase in the levels of ALT, AST and GHTP, and a decrease in the levels of estriol in urine.

After the proposed course of treatment, oligohydramnios was found only in 2 (9.1 %) women. The average amniotic index before treatment was 10.1, after treatment – 15.3. 4 (18.2 %) women were diagnosed FGR after the treatment. As a result of the treatment, the improvement of all determined laboratory parameters and perinatal consequences were determined.

**Conclusions.** The proposed scheme for correcting the identified disorders with the inclusion of balanced crystalloid infusion preparation with lactate and sorbitol and balanced crystalloid infusion preparation with lactate and sorbitol drugs made possible to improve microcirculation, metabolic processes, and to normalize the consequences of postcovid endothelitis in the vascular system of pregnant women in general and in the FPC, in particular. This was manifested in the improvement of clinical, laboratory and instrumental indicators of conducted studies and had a positive effect on perinatal results.

**Keywords:** pregnancy, postpartum period, complications, fetal growth retardation, placental dysfunction, prevention, treatment, nitric oxide donor, L-carnitine, sorbitol.

Затримка росту плода (ЗРП) є однією з найважливіших медичних проблем, пов'язаних з високою перинатальною захворюваністю та смертністю, інвалідизацією дітей і розвитком у них хронічної патології. Підставою для виникнення ЗРП є дисбаланс між вимогами плода до певних умов розвитку та невідповідністю тих можливостей, які надає материнський організм.

ЗРП – це ускладнення вагітності, що розвивається внаслідок плацентарної недостатності та призводить до народження немовляти з масо-ростовими параметрами нижче 10-го перцентиля для даного терміну гестації [1, 2, 3].

ЗРП є ускладненням перинатального періоду та результатом реалізації багатьох факторів. Патологічні механізми, що призводять до цього, асоціюються з ішемічними плацентарними змінами та мають загальні закономірності з розвитком прееклампсії та відшарування плаценти. Це дозволило об'єднати дані стани у поняття «Великі акушерські синдроми» (ВАС) [4].

За даними ВООЗ, частота ЗРП коливається від 6,5% у країнах Європи до 31,1% у країнах Центральної Азії. Її діагностують у плодів, що мають недостатню масу по відношенню до гестаційного віку (відставання на 2 тиж та більше). У середньому кожна десята дитина народжується передчасно або із ЗРП. Серед мертвонароджених плодів 20–50% мають ЗРП. Перинатальна смертність при ЗРП у 3–10 разів вища, а захворюваність на першому році життя у 2–8 разів перевищує середньостатистичні показники.

Цінність даного питання визначається великою питомою вагою його у структурі перинатальної смертності та порушенні адаптації немовлят надалі, а також несприятливим прогнозом у майбутньому. Наслідки перенесеного ЗРП у подальшому зумовлюють порушення адаптації, зниження опірності організму немовляти та можуть призвести до проблем із фізичним, соматичним та нервово-психічним розвитком [5].

В умовах військової агресії проти України ситуація посилюється погіршенням харчування та умов життя жіночого населення, непомірним стресовим навантаженням, руйнуванням значної частини медичної інфраструктури у постраждалих та тимчасово окупованих регіонах, що дозволяє очікувати на збільшення кількості випадків патологічного перебігу вагітності, у тому числі й розвиток ЗРП.

Отже, є всі підстави вважати, що у системі заходів антенатальної охорони плода під час вагітності високого ризику профілактиці, діагностиці та лікуванню станів, що призводять до ЗРП, має бути відведено одне з найважливіших місць. Сучасні акценти у запобіганні розвитку ЗРП мають бути спрямовані не на лікування, а на запобігання дисфункції плаценти.

Доведено, що в основі патогенезу ЗРП лежить плацентарна недостатність. Протягом останнього десятиліття фокус уваги в акушерстві змінюється від досліджень плода та плаценти на розкриття закономірностей формування ембріофетальної системи та її функціонування у ранні терміни вагітності. Люди, народжені з низькою масою тіла, хворіють більше, помирають раніше й живуть менше, ніж народжені із нормальною масою тіла [6–10]. При цьому проблема дітей, народжених з низькою масою тіла, закладена не у відставанні від фізичного розвитку, а у схильності до соматичних захворювань протягом життя та часто – у зниженні інтелектуальних здібностей.

Зменшення темпів неоваскуляризації у плаценті та зростання судинного опору у матці можуть бути одними з основних причин ранніх ембріональних втрат, а у більш пізні терміни гестації – передчасних пологів, гестаційного діабету, прееклампсії та ЗРП. Зниження плацентарного кровотоку, що призводить до ішемії плаценти, своєю чергою включає компенсаторні механізми, спрямовані на відновлення її перфузії [4, 11–14].

Згідно із сучасними уявленнями, ендотелій розглядається як активний ендокринний орган, дифузно розсіяний по всіх тканинах, що є найбільшим в організмі людини (у середньому 1,8 кг ендотеліоцитів, або один трильйон клітин). Одним з основних модуляторів основних функцій ендотелію вважається оксид азоту (NO). NO – найпотужніший серед усіх відомих вазодилаторів, головним субстратом для синтезу якого в організмі є аргінін.

Ділянки маткових судин зберігають розширений стан завдяки фізіологічній інтенсифікації системи L-аргінін/NO. При недостатній інвазії цитотрофобласта у спіральні артерії в них зберігається гладком'язова структура, адренергічна іннервація та відповідно здатність реагувати на дію вазоактивних медіаторів. Це зумовлює необхідність наявності достатнього рівня NO в організмі жінки ще напередодні зачаття [4, 16].

Сучасні реалії створюють нові виклики: період пандемії COVID-19 виявив суттєве підвищення частоти акушерських та перинатальних ускладнень, у тому числі розвитку ЗРП, саме у когорті жінок, які перенесли це захворювання у період гестації. Так, відзначено підвищений ризик передчасних пологів серед вагітних з COVID-19: у дослідженні, яке включало жінок з інфекцією COVID-19 у II триместрі, виявлено більш високі показники передчасних пологів, мертвонародження та дистресу плода [17].

Взаємодія інфекції SARS-CoV-2, тяжкості COVID-19 і супутніх захворювань, включаючи гіпертонію та цукровий діабет під час вагітності та ожиріння до вагітності, є досить складною. Частота несприятливих результатів вагітності, включаючи мертвонародження, підвищилася з появою нових штамів, включаючи Дельта-варіант та Омикрон. Морфофункціональні порушення у хоріоні/плаценті у вагітних із COVID-19 є основним патогенетичним фактором розвитку прееклампсії, ЗРП, антенатальної загибелі плода, порушеного стану плода та новонароджених [18].

З огляду на всі зазначені вище чинники ризику та впливи ендогенних і екзогенних факторів, постає актуальне питання щодо можливостей певних медичних втручань у профілактиці та корекції ЗВУР плода саме у жінок, що перенесли коронавірусну хворобу під час вагітності.

Як вже було зазначено, ділянки маткових судин зберігають розширений стан завдяки фізіологічній інтенсифікації системи L-аргінін/NO, а це, своєю чергою, забезпечує повноцінний активний кровотік між маткою та хоріоном/плацентою і сприяє правильному формуванню плода та його росту відповідно до гестаційного терміну.

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

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 розвиток системного окиснювального стресу організму. Так, при прееклампсії, гестаційному цукровому діабеті та ожирінні відзначено надмірне утворення активних форм кисню і посилення окиснювального стресу. Як наслідок цих процесів – розвиток плацентарної недостатності і невиношування вагітності [19].

L-карнітин є головним кофактором обміну жирних кислот (ЖК) у клітинах, оскільки відіграє роль основ-

ного переносника довголанцюжкових ЖК до мітохондрій, де відбувається їхнє бета-окиснення до ацетил-КоА з наступним утворенням АТФ (1 молекула ЖК дає від 128 до 164 молекул АТФ).

Окрім зазначених функцій, L-карнітин:

- виводить з цитоплазми клітин метаболіти і токсичні речовини;
- покращує метаболічні процеси;
- чинить нейро-, гепато- та кардіопротекторну дію;
- підвищує працездатність, прискорює ріст;
- сприяє збільшенню м'язової маси і зменшенню кількості жиру в адипоцитах та нормалізації основного обміну при гіпертиреозі;
- зменшує симптоми фізичного і психічного перенапруження;
- підвищує концентрацію уваги.

Зазначені ефекти стали підґрунтям для широкого використання препаратів з вмістом L-карнітину під час та після коронавірусної хвороби.

Щодо ролі L-карнітину для розвитку плода, відомо наступне: у збідненому киснем і глюкозою середовищі, у якому розвивається плід, енергетичні можливості гліколізу обмежені, і основним джерелом матеріалу слугують ЖК. Жирнокислотний тип метаболізму здатний функціонувати при низькому напруженню кисню у тканинах, що попереджає розвиток біоенергетичної гіпоксії, але вимагає великої кількості карнітину.

Наслідками недостатності карнітину в організмі матері у період вагітності для дітей першого року життя можуть стати:

- гіпотрофія і недоношеність;
- гіпербілірубінемія новонароджених;
- серцево-легенева недостатність;
- перинатальна енцефалопатія з синдромами м'язової дистонії, гіпотонії і м'язовим гіпертонусом;
- вегетативні дисфункції (відрижка, порушення терморегуляції, сну);
- 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 [20].

Інфікування β-коронавірусом SARS-CoV-2 змінює гомеостаз ендотелію судин, спричинюючи запальний стан, що завдає шкоди і зумовлює протромботичний стан. Пряма вірусна цитотоксичність, спричинена SARS-CoV-2, призводить до загибелі ендотеліальних клітин, отже, змінюючи функції судин. Крім того, інфекція SARS-CoV-2 спричинює ендотеліальну дисфункцію (ЕД) і знижує рівень NO, таким чином посилюючи судинні пошкодження. Це сприяє тромбозу через зміну гомеостазу.

NO є плейотропною молекулою, яка спричинює вазодилатацію, регулює імунну відповідь, пригнічує агрегацію тромбоцитів і зменшує адгезію клітин до ендотелію судин. Крім того, NO діє безпосередньо проти інвазивних агентів, виявляючи антибактеріальну, противірусну та протигрибкову активність. Високий рівень NO призводить до збільшення ЕД, що зумовлює посилення запалення. Це призводить до більш тяжкого перебігу захворювання через небажані позитивні

зворотні зв'язки. Підтримка гомеостатичного рівня NO може бути корисною у якості профілактики ЕД, спричиненої коронавірусом [21].

Так, багато сучасних керівництв та міжнародних рекомендацій зазначають важливу роль раннього застосування L-аргініну, який є субстратом для NO, що надає можливість профілакувати як порушення трансформації маткових артерій на ранніх етапах гестації, так і порушення їхньої ендотеліальної функції та відповідно попередити розвиток прееклампсії, плацентарної дисфункції та ЗВУР [22, 23].

Саме незамінний донатор NO L-аргінин є єдиним субстратом для його синтезу. Перетворення L-аргініну в NO – це фізіологічний процес, спрямований на підтримку нормального функціонування ендотелію. При патології вагітності, завдяки імунотелійпротективній дії, NO зменшує порушену проникність і тромбозостійкість судин, запобігає гіперкоагуляції, знижує чутливість судин до судинозвужувальних агентів (ендотелін, ангіотензин, тромбоксан), що спричинюють генералізований вазоспазм.

Аргінін після попередньої біотрансформації в NO чинить судинорозширювальну дію, позитивно впливає на згортання крові і функціональні властивості циркулюючих елементів крові [4].

З'явилися нові переконливі дані щодо ролі L-аргініну в активації T-ланки імунітету при коронавірусній інфекції та відповідно блокуванні певних ланок розвитку «цитокінового шторму». Виснаження же запасів L-аргініну пригнічує передачу сигналів рецептора T-клітин, що у кінцевому підсумку призводить до дисфункції T-клітин і до збільшення генерації активних форм кисню, тим самим загострюючи запалення [24].

Отже, зниження біодоступності L-аргініну зумовлює зниження відповіді та функції T-клітин, що зрештою призводить до підвищеної сприйнятливості до інфекцій. Дванадцять тижнів безперервного вживання L-аргініну значно знизили рівень IL-21 [24], у той час як NO, як було зазначено, пригнічує проліферацію та функцію людських клітин Th17. Це відіграє важливу роль у патогенезі «цитокінового шторму» та гіперзапальних явищ, що спостерігаються у пацієнтів із COVID-19 [24].

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

Сучасним та багатофункціональним з огляду на його склад, на наш погляд, є препарат Тіворелю (Тіворел-Л) у формі розчину для інфузій по 100 мл, який поєднує в собі дві важливі складові впливу на судинні та метаболічні чинники розвитку постковідних ускладнень, у тому числі і ЗВУР: 1 мл містить 42 мг L-аргініну гідрохлориду та 20 мг левокарнітину (допоміжні речовини: вода для ін'єкцій).

На тлі постковідного ендотеліту порушуються процеси мікроциркуляції у ФПК, що може стати підґрунтям розвитку плацентарної дисфункції (ПД) та ЗРП. Використання препаратів на основі сорбітолу – Реосорбілакту у дозі 10 мл/кг на добу приводить до

стабілізації гемодинаміки, сприяє відновленню об'єму циркулюючої крові (ОЦК), покращенню перфузії тканин, характеризується осмодіуретичним ефектом.

Сорбітол, який входить до складу препарату Реосорбілакт, згідно з даними FDA, загалом є безпечною речовиною (Generally recognized as safe). До того ж 1 л препарату містить:  $\text{Na}^+$  – 272,20 ммоль;  $\text{K}^+$  – 4,02 ммоль,  $\text{Ca}^{++}$  – 0,90 ммоль,  $\text{Mg}^{++}$  – 2,10 ммоль,  $\text{Cl}^-$  – 112,69 ммоль,  $\text{Lac}^-$  – 169,55 ммоль, що також сприяє покращенню метаболічних процесів в організмі та профілактиці судинних порушень у різних органах та системах.

Отже, є шляхи покращення медикаментозних можливостей стабілізації постковідних змін у ФПК при ЗРП та ПД: Реосорбілакт, який характеризується високою осмолярністю (900 мОсм/л), сприяє 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 з наступним УЗ-контролем стану плода та ФПК. Після завершення курсу інфузійної терапії рекомендовано продовжити пероральне вживання Тівортину аспартату та L-карнітину протягом 20 днів.

Усе викладене вище зумовлює необхідність проведення прекоцепційної та гестаційної корекції ЕД донаторами NO у 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.

Тівортин аспартат по 5 мл 4 рази на день (сніданок, обід, вечір, перед сном) та L-карнітин 2,5 мл 2 рази на день протягом 20 днів на етапі прегравідарної підготовки та протягом вагітності на амбулаторному етапі.

Середня тривалість курсу терапії L-аргініном за результатами мета-аналізу (Y. Bai, 2009) становить 38 днів (від 14 до 180 днів) [4].

На базі відділення патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» проведено клінічне постмаркетингове дослідження впливу наведеної схеми терапії у вагітних зі ЗРП та ПД та тлі перенесеної коронавірусної інфекції саме під час вагітності. Отримані результати представлені у даній публікації.

**Мета дослідження:** визначення особливостей гормонального забезпечення, ферментативної функції печінки та стану ФПК у невакцинованих жінок із ЗРП та ПД, які переохворіли на коронавірусну хворобу під час даної гестації, на фоні запропонованої схеми корекції виявлених порушень та оцінювання її ефективності.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

До обстеження увійшли 22 вагітні із ЗРП та ПД, які знаходились на лікуванні та розродженні у відділенні патології вагітності та пологів ДУ «ІПАГ



ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» у 2021–2022 рр. та перенесли коронавірусну хворобу під час даної гестації. Діагноз ЗРП встановлено за допомогою УЗД згідно із сучасними критеріями (масо-ростові параметри плода нижче 10-го перцентилу для даного терміну гестації).

Усім вагітним проведено загальноклінічне обстеження, додатково визначали такі параметри: рівень плацентарного лактогену (ПЛ) у сироватці крові, показники ферментативної активності печінки (АЛТ, АСТ, ГГТП), рівень естріолу у сечі (після 22-го тижня вагітності). Обстеження проведено до початку проведення лікувально-профілактичних заходів та через 12–14 днів після 10-денного курсу терапії з одночасним УЗ-моніторингом стану ФПК.

Стан ФПК під час вагітності оцінювали за результатами ультразвукового та доплерометричного досліджень, які здійснювали за допомогою ультразвукового апарату «Acuson X300» виробництва «Siemens» (Німеччина), забезпеченого спеціалізованими програмами для розрахунку терміну вагітності й маси плода.

Під час УЗД визначали тонус і збудливість матки, проводили фетометрію з аналізом стандартних показників (обвід голови й живота, довжина стегна, передбачувана маса тіла) та біофізичного профілю плода (реактивність серцево-судинної системи за результатами нестресового тесту, оцінювання дихальних рухів, тону, рухової активності, розмір стовпа амніотичної рідини) за показаннями, оцінювали стан плаценти (локалізація, розмір, структура, наявність патологічних змін, «зрілість»).

Дослідження концентрації плацентарного лактогену у сироватці крові проведено радіоімунологічним методом. Використовували тест-систему виробництва фірми ГДП ІБОХ, НАНБ MSR-1000 (РБ), лічильник Гама-12. Рівень естріолу у сечі у другій половині вагітності визначали за методом Іттріха у модифікації С.Д. Булієнка та співавторів (1973).

Концентрації АЛТ, АСТ, ГГТП у крові визначали спектрофотометричним методом.

У разі встановлення діагнозу ЗРП та ПД проводили курс терапії, що включав щоденні послідовні внутрішньовенні інфузії Реосорбілакту 200 мл та Тіворелю 100 мл. Курс лікування – 10 днів з наступним УЗ-контролем стану плода та ФПК. Після завершення курсу інфузійної терапії рекомендовано продовжити пероральне вживання Тівортину аспартату та L-карнітину протягом 20 днів.

Оцінювання ефективності лікування проводили за сукупністю клінічних, лабораторних та інструментальних показників після 10-денного курсу порівняно з початковими даними.

Статистичне оброблення отриманих результатів досліджень здійснювали за допомогою методів описової та варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента та методу кутового перетворення Фішера. Обчислення отриманих результатів виконували на персональному комп'ютері з використанням програм Statistica for Windows і Microsoft Excel 7.0. Розбіжності визначали як можливі при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі вагітні, включені до дослідження, перенесли коронавірусну хворобу у різні терміни гестації. Тяжкого перебігу COVID-19 серед них відзначено не було. Усі жінки мали середній або легкий перебіг коронавірусної хвороби під час даної вагітності. Жінок, які перенесли інфекцію SARS-CoV-2 у ранні терміни вагітності (до 12 тиж), було 9 (40,9%), і саме вони мали ЗРП 2-го та 2–3-го ступенів, що, на нашу думку, пов'язано саме із критичними термінами плацентації. Решта вагітних – 13 (59,1%) перенесли коронавірусну хворобу після 12 тиж гестації. Більшість з них – 7 (31,8%) жінок – хворіли на COVID-19 у термінах 22–26 тиж.

Вік обстежених вагітних коливався у межах від 22 до 39 років і у середньому становив  $26,2 \pm 0,44$  року.

Більшість гінекологічних захворювань з анамнезу вагітних спричинені гормональним дисбалансом та наявністю інфекційно-запальних факторів, що призводять до порушень репродуктивного здоров'я, зумовлюють розвиток ускладнень вагітності й погіршують перинатальні наслідки. Серед гінекологічних захворювань переважали пухлинні процеси тіла матки – 27,3%. Безпліддя було констатовано у 22,7% випадків, фонові й передракові захворювання шийки матки відзначено у 18,2% вагітних.

Жінок, які мали поєднану соматичну патологію (наявність декількох хронічних захворювань різних систем та органів), було 12 (54,5%); 36,4% вагітних вважали себе соматично здоровими.

Аналізуючи дані щодо екстрагенітальної патології по органах і системах, привертає увагу висока питома вага захворювань ендокринної та серцево-судинної систем.

Серед жінок переважали повторно вагітні, які народжували вперше, – 14 (63,6%). Це зумовлено наявністю у даних жінок обтяженого акушерського анамнезу (мимовільні викидні та завмерлі вагітності у минулому). Першовагітних було 6 (27,3%) жінок.

Переважає більшість вагітних мала ускладнення гестації: загроза раннього мимовільного аборту – 9 (40,9%) жінок, анемія різного ступеня вираженості – 13 (59,1%) жінок та ПД – 16 (72,7%).

До лікування у 10 (45,5%) жінок була виявлена аномальна кількість амніотичної рідини, а саме – маловоддя, у 3 з них (13,6%) – виражене маловоддя, що свідчить про наявність ПД.

У 14 (63,6%) вагітних було діагностовано ЗРП. З них: у 3 (13,6%) вагітних – 2–3-го ступеня, у 6 (27,3%) вагітних – 2-го ступеня, у 5 (22,7%) вагітних – 1-го ступеня.

Під час аналізу лабораторних показників, що характеризували ферментативні властивості печінки, було виявлено деяке підвищення рівнів АЛТ до 54 од/л в окремих випадках при збереженні середнього рівня  $36,64 \pm 19,22$  од/л, АСТ – до 68 од/л (середня величина –  $37,64 \pm 16,09$  од/л), ГГТП – до 39 од/л (середня величина –  $13,73 \pm 10,91$  од/л). Причому найвищі показники корелювали з випадками більш раннього терміну перенесеного COVID-19 та більш тривалого його лікування, тобто більшого медикаментозного навантаження на печінку.

Під час аналізу показників гормональної функції ФПК було виявлено зниження рівнів естріолу у сечі до 19,4 нг/мл при середній концентрації в обстежених вагітних 35,97±15,77 нг/мл. Щодо рівнів ПЛ, то його найменша величина становила 3,2 мг/л, середня – 7,73±3,63 нг/мл.

Після запропонованого курсу лікування зменшена кількість навколоплідних вод спостерігалася лише у 2 (9,1%) жінок. Середній амніотичний індекс до лікування становив 10,1, після лікування – 15,3.

Після проведеного лікування ЗРП фіксували у 4 (18,2%) жінок, що на 45,4% менше, ніж до проведення терапії. З них: 1 (4,5%) жінка із ЗРП 2-го ступеня і 2 (9,1%) вагітні із ЗРП 1-го ступеня.

У результаті проведеного лікування відзначено покращення й лабораторних показників. Так, відбулося зниження показників АСТ на 21,8% (29,45±13,60 од/л), АЛТ на 4,2% (35,09±20,38 од/л), ГГТП на 24,5% (10,36±4,33 од/л), що свідчить про позитивний вплив донатора азоту на дезінтоксикаційну функцію печінки.

Рівень ПЛ зріс на 11,2% (8,67±1,97 мг/л), динаміка концентрації естріолу у сечі набула значущих змін і зросла на 83,4% (65,94±19,93 нг/мл). Це свідчить про позитивний вплив на гормональну функцію плаценти запропонованої схеми лікування, причому найбільші зміни відбулися саме у продукуванні стероїдного гормону естріолу, перетворення якого в печінці також покращилось під впливом донатора NO у комплексі з L-карнітином, та у нормалізації мікроциркуляції як у ФПК, так і у гепатобіліарній системі.

У 95,5% вагітних гестація закінчилась терміновими пологами. В 1 (4,5%) жінки відбулись передчасні пологи. У 14 (66,7%) жінок пологи мали фізіологічний перебіг та закінчення. Оперативне розродження проведено у 4 (18,2%) випадках.

Середня маса тіла новонароджених становила 2956,22±34,77 г. Найнижчу масу тіла мала дитина, народжена передчасно, – 890 г. Найбільша дитина народилася з масою тіла 3660 г.

Під час аналізу стану немовлят на першій і п'ятій хвилині життя за шкалою Апгар відзначено, що

оцінку від 8 до 10 балів отримала переважна більшість новонароджених – 17 (77,3%), у стані асфіксії різного ступеня народилося 5 (22,7%) дітей. Це також свідчить про кінцевий сприятливий результат впливу запропонованого комплексу лікування на стан новонароджених від матерів, що перенесли COVID-19 під час вагітності та мали проблеми у стані ФПК.

## ВИСНОВКИ

Підсумовуючи проведене дослідження щодо ефективності запропонованої схеми медикаментозної корекції патологічних змін у ФПК (ЗРП, ПД, маловоддя) у постковідний період під час вагітності, слід зазначити таке:

- для розвитку наведених змін у ФПК має значення термін вагітності, у якому перенесено коронавірусну хворобу, та ступінь тяжкості її перебігу (чим раніше, тим більше виражені ЗРП та маловоддя);
- вплив на організм вагітних перенесеного COVID-19 та проведеного його лікування проявляється порушенням функції печінки та, як наслідок, змінами у продукуванні плацентарних гормонів (ПЛ, естріол) з розвитком акушерських ускладнень (ПД, ЗРП);
- запропонована схема корекції виявлених порушень із включенням Реосорбілакту та Тіворелю дозволила покращити мікроциркуляцію, метаболічні процеси та нормалізувати наслідки постковідного ендотеліту у судинній системі організму вагітних взагалі та у ФПК зокрема. Це проявилось у покращенні клінічних, лабораторних, інструментальних показників проведених досліджень та позитивно позначилося на перинатальних результатах;
- отримані позитивні результати дають можливість рекомендувати запропонований метод для профілактики судинних та метаболічних порушень у постковідний період під час вагітності з метою попередження та/або корекції порушень функціонування ФПК.

## Відомості про авторів

**Жабченко Ірина Анатоліївна** – д-р мед. наук, проф., завідувачка відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: +38(044) 483-80-91. *E-mail: izhab@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-5622-5813

**Ліщенко Інеса Сергіївна** – канд. мед. наук, науковий співробітник відділення патології вагітності та пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ; тел.: +38(044) 483-80-59. *E-mail: inesa.lishchenko@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0124-765X

## Information about authors

**Zhabchenko Iryna A.** – MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth, State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: +38(044) 483-80-91. *E-mail: izhab@ukr.net*

ORCID: 0000-0001-5622-5813

**Lishchenko Inesa S.** – MD, PhD, Researcher of the Department of Pathology of Pregnancy and Childbirth of the State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv; tel.: +38(044) 483-80-59. *E-mail: inesa.lishchenko@ukr.net*

ORCID: 0000-0002-0124-765X





# 10 РОКІВ

СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



## ТІВОРТІН®

СТВОРЕНИЙ ДЛЯ ФІЗИОЛОГІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ

- ПОСИЛЕННЯ КРОВОТОКУ В СИСТЕМІ «МАТІР-ПЛАЦЕНТА-ПЛІД» НА 37,7%,
- ЗНИЖЕННЯ ЧАСТОТИ РОЗВИТКУ ЗВУР В 4 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ В 2,3 РАЗИ,
- ЗНИЖЕННЯ ЗАГРОЗИ ПЕРЕРИВАННЯ ВАГІТНОСТІ В ПЕРШІЙ ПОЛОВИНІ ВАГІТНОСТІ НА 11,5%<sup>1</sup>



Перегляньте відео механізму дії Тівортину на ендотелій



**Курс лікування:** Тівортин 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів. Далі Тівортин аспарат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу, курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортин® 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). Тівортин® аспарат. 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 аспарганової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. ПУБЛІЧНІ РЕАКЦІЇ. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флейбт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчутливість до препарату, гіперхлоремний ацидоз, діли до 18 років. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; споронолактуму з аргініном — підвищенням рівня кальцію в крові. Аргінін несумісний із топанолом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Тівортин® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно з швидкістю 10 крапель за перші 10-15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крапель/хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпокісії, астеничних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7-10 днів. Тівортин® аспарат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3-8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневій гіпертензії, хронічній постемболічній легеневій гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3-6 разів/добу. При гіпокісних та астеничних станах — 5 мл 4-8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8-15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РІТМОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

<sup>1</sup>Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.  
1. Новый подход к терапии плацентарной дисфункции с использованием L-аргинина. С.С. Лубянка, И.В. Стрижакова. Здоровье женщины, №8 (54), 2010г.



www.uf.ua

ТОВ «Юрія-Фарм»  
03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 10.  
Тел.: 044-275-01-08

www.tivortin.com



## ПОСИЛАННЯ

1. Ministerstvo okhorony zdorovya. Pro zatverdzhennya klinichnoho protokolu z akusher'skoyi dopomohy «Zatrymka rostu ploda» [Internet]. 2005. Nakaz № 782. 2005 Hrud 29. Dostupno na: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0782282-05#Text>.
2. Zaporozhan VM, Chayka VK, Markin LB. Akusherstvo ta hinekolohiya: nats. pidruch. Kyiv: VSV Medytsyna; 2013. 1032 s.
3. Vdovychenko YUP, Tan'ko OP, Samoylova MV, Sharashyde KE. Zatrymka rostu ploda: kliniko-patohetnychni skladovi ta zasoby poperedzhennya. Adaptatsiya do mizhnarodnykh klinichnykh ustanov. Kyiv: 2017. 43 s.
4. Bysaha NYU. Suchasni pidkhydy do rozrodzhennya zhinok iz zatrymkoyu vnutrishnoutrobnogo rostu ploda na tli preeklampsyi. Zdorove zhenshchyny. 2019;137(1):92-5.
5. Zvyahintsev AS. Problemy vynykennya zatrymky rozvytku ploda u zhinok Sum'skoho rehionu [mahisterska]. Sumy: SumDU. 2018. 55 s.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics and the Society for Maternal-Fetal Medicine. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol. 2019;133(2):e97-e109. doi: 10.1097/AOG.0000000000003070.
7. Trudell AS, Cahill AG, Tuuli MG, Maccones GA, Odibo AO. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age-fetuses. Am J Obstet Gynecol. 2013;208:376e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.202.
8. Alirzayeva KH. Otsynuyvannya chynnykh ryzyku rozvytku zatrymky rostu ploda. Health of Women 2020.9-10(155-156):50-3. doi 10.15574/HW.2020.155-156.50.
9. Hrytsuta LM. Zatrymka vnutrishnoutrobnogo rozvytku u ditey (Intrauterine Growth Retardation) [Internet]. I.B.I.S. – Vrodzheni vady rozvytku: Mizhnarodna informatsiyana systema. 2022. Available from: <http://ukr.ibis-birthdefects.org/iug/>.
10. Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, Kennelly MM, McAuliffe FM, O'Donoghue K, et al Optimizing the Definition of Intrauterine Growth Restriction - Results of the Multicenter Prospective PORTO Study. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(4):290.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2013.02.007.
11. Znamenska TV. Neonatolohiya: navchalnyy posibnyk. Kyiv: Asotsiatsiya neonatolohiv Ukrainy; 2012. 980 s.
12. Makedonsky IO, Znamenska TK, Mavropulo TK, Horbatiuk OM, Vorobyova OV. Nekrotyzuyuchy enterokolit u novonarodzhennykh. Zhytomyr: Vydavets O.O. Yevenok; 2019. 208 s.
13. Barker ED, McAuliffe FM, Alderdice F, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. The Role of Growth Trajectories to Identify Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol. 2013;122:248-54. doi: 10.1097/AOG.0b013e31829ca9a7.
14. Voskamp BJ, Kazemier BM, Ravely AC, Mol BW, Pajkert E. Recurrence of small – for gestational -age pregnancy: analysis of the first and subsequent singleton pregnancies in the Netherlands. Am J Obstet Gynecol. 2013;208(5):374e1-6.
15. Zhyvetska-Derysova AA, Vorobyova II, Tkachenko VB, Podolskyi VolV, Tykha VH. Platsenta yak dzerkalo vahitnosti (ohlyad literatury). Zdorove zhenshchyny. 2019;139(3):101-6. doi 10.15574/HW.2019.139.101.
16. Verma S, Bradshaw C, Auyeung NS, Lumba R, Farkas JS, Sweeney NB, et al. Outcome of maternal-newborn dyads after maternal SARS-CoV-2. Pediatr. 2020 Oct;146(4):e2020005637. doi: 10.1542/peds.2020-005637.
17. Shanes ED, Emily S, Sebastian Otero BA, Ebbott R, Aggarwal R, Willnow AS, 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: 10668969221102534. doi: 10.1177/10668969221102534.
18. Zhabchenko IA, Tertychna-Telyuk SV, Kovalenko TM. Kharchuvannya materi yak indyikator metabolichnoho kontrolyu vahitnosti. Zdorove zhenshchyny. 2019;137(1):74-6.
19. Ismail AM, Hamed AH, Saso S, Thabet HH. Adding L-carnitine to clomiphene resistant PCOS women improves the quality of ovulation and the pregnancy rate. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014;180:148-5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.06.008.
20. Terroni B, Lopes JR, Chin CM, Dos Santos JL. Pleiotropic Effects of Nitric Oxide on SARS-CoV-2 Infections. Coronavirus. 2021;2(9):e030821189638. doi: 10.2174/2666796701999201230121515.
21. Magee LA, Von Dadelszen P, Stones W, Mathai M. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension [Internet]. 2016. London: The Global Library of Women's Medicine's Welfare of Women Global Health Programme. 434 p. Available from: <https://www.glowm.com/resource-type/resource/textbook/title/the-figo-textbook-of-pregnancy-hypertension/resource-doc/2768>.
22. Khalil AA, Tsikas D, Akolekar R, Jordan J, Nicolaides K. Asymmetric dimethylarginine, arginine and homoarginine at 11-13 weeks' gestation and preeclampsia: a case-control study. J Human Hypertension. 2013;(27):38-43. doi: 10.1038/jhh.2011.109.
23. Dean MJ, Ochoa JB, Sanchez-Pino MD, Zabaleta J, Garai J, Del Valle L, 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. 2021;12:695972. doi: 10.3389/fimmu.2021.695972.
24. Liao SY, Linderholm A, Showalter MR, Chen C-H, Fiehn O, Kenyon NJ. L-Arginine as a potential GLP-1-mediated immunomodulator of Th17-related cytokines in people with obesity and asthma. Obes Sci Pract. 2021;(7):339-45. doi: 10.1002/osp4.500.
25. Bondar MV, Pylypenko MM, Loskutov OA. Endotelij – holovna mishaen' koronavirusnoyi infektsiyi. Medytsyna neotlozhnykh sostoyanny. 2022;18(2):32-9. doi: 10.22141/2224-0586.18.2.2022.1467.

Стаття надійшла до редакції 15.06.2022. – Дата першого рішення 21.06.2022. – Стаття подана до друку 12.07.2022