

УДК: 616.9-036.22-06-092- 084

DOI: 10.37800/RM.3.2022.57-67

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОБЛЕМУ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА КАК ОСЛОЖНЕНИЕ ПОСТКОВИДНОГО ЭНДОТЕЛИИТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

И.А. Жабченко¹, И.С. Лищенко¹¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», Киев, Украина

Аннотация

Актуальность: Чаще всего отставание роста ребенка на внутриутробном этапе возникает на фоне недостаточного поступления или усвоения питательных веществ и кислорода. Основными причинами таких нарушений являются патологические изменения в фетоплацентарной системе, организмах матери и плода, плодных оболочках. Задержка роста плода (ЗРП) может возникать под влиянием разных факторов. Риск ЗРП повышается под влиянием острых инфекций, гинекологических патологий, эндокринных заболеваний и недостаточного питания женщин. Частота ЗРП в популяции очень вариабельна: от 3-5% у практически здоровых беременных до 10-25% при отягощенном акушерско-гинекологическом диагнозе.

Морфофункциональные нарушения в хорионе/плаценте у беременных на фоне постковидного эндотелиита являются основным патогенетическим фактором развития преэклампсии, ЗРП, антенатальной гибели плода и нарушенного состояния плода и новорожденных.

Цель исследования – повысить клиническую информированность врачебного сообщества о проблеме задержки роста плода на фоне коронавирусной болезни во время беременности.

Методы: Был проведен анализ специальной литературы по патогенезу, диагностике, влиянию на жизнь и здоровье новорожденного, имеющего ЗРП, у женщин после перенесенного COVID-19, а также возможностям медикаментозной коррекции плацентарной дисфункции во время беременности.

Результаты: В статье приведены современные литературные данные о влиянии COVID-19 (SARS-CoV-2) на течение беременности и перинатальные последствия, в частности влияние на эндотелий сосудов и развитие плацентарной дисфункции и ЗРП. Отражены современные взгляды на потенциальные пути медикаментозной профилактики сосудистых и метаболических нарушений у беременных на фоне перенесенной коронавирусной болезни. Обоснована целесообразность использования с этой целью препарата на основе L-аргинина в комбинации с улучшением микроциркуляции с помощью гипертонического кристаллоидного раствора на основе сорбитола.

Заключение: Формирование плацентарной дисфункции и ЗРП после перенесенной во время беременности коронавирусной инфекции часто угрожают дальнейшему развитию ребенка. Достаточное насыщение организма беременной донатором оксида азота L-аргинином наряду с улучшением микроциркуляции и коррекцией гиповолемических нарушений в фетоплацентарном кровотоке можно считать одним из реальных путей профилактики ЗРП у женщин в постковидном периоде.

Ключевые слова: беременность, коронавирусная болезнь, постковидные осложнения, задержка роста плода (ЗРП), плацентарная дисфункция, эндотелиит, профилактика ЗРП.

Введение: Чаще всего отставание роста ребенка на внутриутробном этапе возникает на фоне недостаточного поступления или усвоения питательных веществ и кислорода. Основными причинами таких нарушений являются патологические изменения в фетоплацентарной системе, организмах матери и плода, плодных оболочках. Задержка роста плода (ЗРП) может возникать под влиянием разных факторов: материнских, плодовых, плацентарных, нутритивных и т.п. Риск ЗРП повышен у женщин, перенесших острые инфекции, а также у беременных с гинекологической патологией и эндокринными заболеваниями.

Свой отрицательный вклад в развитие ЗРП вносит и недостаточное питание женщины. У женщин, которые соблюдают низкокалорийную диету, отмечается дефицит белка, сложных углеводов, микро- и макроэлементов, что сопровождается снижением уровня питательных веществ в крови и приводит к замедлению пластических процессов в тканях и органах плода, а, следовательно, и ЗРП. Частота ЗРП в популяции очень вариабельна и зависит от ряда причин. Так, у практически здоровых беременных ЗРП плода регистрируют в 3-5% случаев, при отягощенном акушерско-гинекологическом диагнозе и осложненной беременности – в 10-25%.

По данным ВОЗ, число новорожденных с ЗРП колеблется от 31,1% в Центральной Азии до 6,5% в развитых странах Европы. Частота ЗРП увеличивается с уменьшением гестационного возраста при рождении и может достигать 60% среди рожденных недоношенными.

Морфофункциональные нарушения в хорионе/плаценте у беременных на фоне постковидного эндотелиита являются основным патогенетическим фактором развития преэклампсии, ЗРП, антенатальной гибели плода и нарушенного состояния плода и новорожденных. Достаточное насыщение организма беременной донатором оксида азота L-аргинином наряду с улучшением микроциркуляции и коррекцией гиповолемических нарушений в фетоплацентарном кровотоке (ФПК) можно считать одним из реальных путей профилактики ЗРП у женщин в постковидном периоде.

Цель исследования – повысить клиническую информированность врачебного сообщества о проблеме задержки роста плода на фоне коронавирусной болезни во время беременности.

Материалы и методы: Был проведен анализ специальной литературы по патогенезу, диагностике, влиянию

на жизнь и здоровье новорожденного, имеющего ЗРП, у женщин после перенесенного COVID-19, а также возможностям медикаментозной коррекции плацентарной дисфункции во время беременности. Для анализа были взяты рецензируемые публикации из открытых поисковых систем за последние 10 лет по ключевым словам «беременность», «коронавирусная болезнь», «постковидные осложнения», «задержка роста плода (ЗРП)», «плацентарная дисфункция».

Результаты: Перинатальный период является решающим для формирования дальнейшего здоровья индивида. Внутриутробный плод приспосабливается к ограниченному поставкам нутриентов, что, в свою очередь, приводит к его структурным функциональным и метаболическим изменениям. Эти «запрограммированные» изменения могут быть причиной ряда заболеваний в будущем, таких как гипертензия, инсульты, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания. Предположение, что внутриутробный период развития влияет на здоровье во взрослом возрасте, существует уже более 150 лет, и находит все больше научных подтверждений в наше время.

ЗРП является одной из важнейших медицинских проблем, связанных с высокой перинатальной заболеваемостью и смертностью, инвалидизацией детей и развитием у них хронической патологии. Основанием для ЗРП является дисбаланс между требованиями плода к определенным условиям развития и несоответствием тех возможностей, которые предоставляет материнский организм. В соответствии с МКБ -10 (код – P05) и Приказом МОЗ Украины № 782 от 29.12.2005 г., ЗРП считается осложнением беременности, развивающимся вследствие плацентарной недостаточности и приводящим к рождению младенца с массо-ростовыми параметрами ниже 10-й перцентилей для данного срока гестации [1-3].

ЗРП является осложнением перинатального периода и результатом влияния многих факторов. Патологические механизмы, приводящие к этому, ассоциируются с ишемическими плацентарными изменениями и имеют общие закономерности с развитием преэклампсии и отслойки плаценты, что позволило объединить эти состояния в понятие «Большие акушерские синдромы» (БАС) [4]. БАС – это название нескольких осложнений гестации, наблюдаемых в течение около 15% беременностей. Они могут вызывать тяжелые осложнения гестационного периода и приводить к фетальной и материнской смертности, поэтому эти синдромы требуют чрезвычайного внимания, постоянного мониторинга и лечения.

Основными характеристиками этих синдромов являются:

1. Мультиэтиологичность
2. Длительная доклиническая стадия
3. Высокая частота нарушения состояния плода
4. Адаптивный характер клинических проявлений.

Развитие данных синдромов является результатом сложных взаимосвязей между материнским и фетальным геномами и окружающей средой. Установлено, что влияние на плод и осложнения неонатального периода – это следствие метаболизма, проектируемого на плод через плацентарный интерфейс.

БАС характеризуются системным воспалением, дис-

функцией эндотелия, повышенной выработкой тромбина, преобладанием антиангиогенных факторов и часто приводят к повреждению многих органов и систем [5, 6].

В основе БАС лежит патология т.н. глубокой плацентации, нарушения которой характеризуются степенью ограничения физиологической спиральной трансформации артерий и наличием артериальных поражений зоны соединения плацентарной площадки миометрия. Дефективная глубокая плацентация характеризуется значительным повышением числа спиральных артерий миометрия зоны соединения с отсутствующей или частичной трансформацией. Объективную оценку степени изменений можно провести путем вычисления пропорции трансформированных артерий [5].

Нарушение плацентации («дефективная плацентация») с ранней раскупоркой, вместе с ограниченной инвазией спиральных артерий вневорсинчатым трофобластом, приводит к нарушению ремоделирования и может повлечь за собой раннее развитие преэклампсии, которая часто сочетается с ЗРП или ЗРП без преэклампсии [4, 7].

По данным ВОЗ, частота ЗРП колеблется от 6,5% в странах Европы до 31,1% в странах Центральной Азии. Этот показатель диагностируется у плодов, имеющих недостаточную массу тела по отношению к гестационному возрасту (отставание на 2 недели и более).

В среднем каждый десятый ребенок рождается преждевременно или с ЗРП. Среди мертворожденных плодов 20-50% имеют ЗРП. Перинатальная смертность при ЗРП в 3-10 раз выше, а заболеваемость на 1-му году жизни в 2-8 раз превышает среднестатистические показатели, что может привести к повышению показателей перинатальной смертности и неблагоприятным прогнозом в будущем (нарушениям физического, соматического и нервно-психического развития) [8].

У всех детей, родившихся с ЗРП, наблюдаются проявления неврологического и интеллектуального дефицита. Они имеют более низкие показатели умственно-психического развития, проблемы с обучением и поведением. У этих детей чаще выявляются задержка умственного развития, церебральный паралич, эпилепсия, развитие артериальной гипертензии. В 1-3% случаев детей с ЗРП встречается синдром внезапной детской смерти [9].

Констатируя высокую частоту ЗРП в Украине (по разным регионам от 12 до 36% среди доношенных новорожденных и от 16 до 47% среди недоношенных), возникают серьезные основания необходимости прогнозирования дальнейшего роста данного синдрома в последующих поколениях [8]. С одной стороны, в условиях современных экологических проблем, социальной напряженности, высокой степени урбанизации быстрыми темпами ухудшается репродуктивное здоровье населения. Во-вторых, усовершенствование медицинских и организационных аспектов, специализированной помощи женщинами с разными видами акушерской и экстрагенитальной патологии способствуют сохранению беременности и вынашиванию жизнеспособного ребенка при значительно большем, чем раньше, количестве беременностей. В сегодняшних условиях военной агрессии против Украины ситуация усугубляется ухудшением питания и условий жизни женского населения, непомерной

стрессовой нагрузкой, разрушением значительной части медицинской инфраструктуры в пострадавших и временно оккупированных регионах, что позволяет ожидать увеличение случаев патологического течения беременности, в том числе и развитие ЗРП.

Таким образом, есть все основания полагать, что в системе мер антенатальной охраны плода при беременности высокого риска профилактике, диагностике и лечению состояний, приводящих к ЗРП, должно быть отведено одно из важнейших мест. Однако в результате анализа современной медицинской литературы можно заключить, что при ЗРП лечебные мероприятия начинают применять главным образом уже после формирования устойчивой плацентарной недостаточности. Традиционная терапия направлена главным образом на компенсацию плацентарной дисфункции и содержит немало компонентов, но в то же время эффективность многих подходов не доказана.

Современные акценты в предупреждении развития ЗРП должны быть направлены не на лечение, а на предупреждение плацентарной недостаточности и дисфункции плаценты.

Различают симметричную (гипотрофический вариант), более раннюю, и асимметричную (гипопластический и диспластический варианты), более позднюю, формы ЗРП, которые встречаются в соотношении 1:4 и различаются между собой по этиологическому фактору, времени возникновения, степени нарушения состояния плода и прогнозу его жизнеспособности [2].

Однако в соответствии с современными данными необходимо заметить, что принципиально важно не только определение форм ЗРП, но и тщательное исследование анатомических параметров плода, маточного, плацентарного и плодового кровообращения. При развивающейся симметричной форме с ранних сроков беременности все органы плода равномерно уменьшены. Этиологическими факторами могут быть внутриутробные инфекции, хромосомные аномалии, нерациональное питание матери, курение, злоупотребление алкоголем, психоэмоциональный стресс.

Асимметричной форме присуще непропорциональное развитие различных органов плода. В меньшей степени отстают в развитии головной мозг и скелет плода, в большей – страдают паренхиматозные органы, прежде всего печень. Эта форма чаще всего возникает в III триместре беременности на фоне плацентарной дисфункции, вызванной различными экстрагенитальными заболеваниями и осложнениями беременности. Следует заметить, что реже возникающая симметричная форма является более опасной в прогностическом плане для дальнейшего развития и рождения ребенка [2, 3].

Особое место в этиологии ЗРП принадлежит острым и хроническим инфекциям. Частота ретардационного синдрома у пациенток с вирусной и бактериальной инфекцией достигает 50-60%. Этот феномен в значительной степени обусловлен тропизмом возбудителей к определенным эмбриональным тканям, которые характеризуются усиленным метаболизмом и являются идеальной средой для размножения микроорганизмов. По данным разных авторов, примерно 10-15% случаев ЗРП связаны с хронической внутриутробной инфекцией (вирус крас-

нухи, цитомегаловирус, токсоплазмоз, сифилис) [2, 3].

Возбудителем, который в этой ситуации чаще всего идентифицируется, является цитомегаловирус, вызывающий цитоллиз, вторичное воспаление, фиброз и образование кальцификатов в фетоплацентарном комплексе. Врожденная краснуха также повышает вероятность формирования ЗРП. Другими вирусами, способными привести к ЗРП, являются вирусы герпеса, ветряной оспы, гриппа, полиомиелита, возбудители хламидийной инфекции. Сегодня к дискутабельным вопросам влияния на рост и развитие плода добавились и проблемы, связанные с перенесенной во время беременности коронавирусной болезни, в частности, влияние постковидного эндотелиита на маточно-плацентарный кровоток.

Многоплодная беременность также в 20-30% случаев сопровождается ЗРП вследствие плацентарной недостаточности, синдрома фето-фетальной трансфузии, врожденных аномалий развития [2].

Чем раньше выявляется ЗРП, тем чаще у плода можно обнаружить хромосомную патологию и пороки развития [10].

К развитию ЗРП могут приводить экстрагенитальные заболевания матери (метаболический синдром, артериальная гипертензия, сахарный диабет, хронические заболевания мочевыделительной системы, аутоиммунный тиреоидит и др.). ЗРП возникает в результате нарушения снабжения плода питательными веществами и кислородом, а также их усвоения [2, 3, 5]. Появились убедительные данные о роли таких заболеваний и состояний у матери, как избыточная масса тела/ожирение, анемия и преэклампсия в анамнезе, привычное невынашивание, преждевременные роды и ЗРП в прошлых беременностях [2, 11, 12]. Среди других материнских факторов, приводящих к развитию ЗРП, можно выделить низкую массу тела и рост женщины, юный возраст, наличие большого количества родов с маленьким интергенетическим интервалом в анамнезе [10].

Артериальная гипертензия является наиболее частым фактором возникновения ЗРП. При повышении АД ухудшается кровоток в спиральных артериях, отвечающих за процессы перфузии в плаценте. Эти изменения приводят к уменьшению количества кислорода и питательных веществ, поступающих к плоду. Кроме того, на фоне артериальной гипертензии могут возникать инфаркты плаценты [4].

Ожирение матери, как одно из проявлений метаболического синдрома, может способствовать ЗРП, что обусловлено нарушениями гемостаза с тенденцией к гиперкоагуляции, снижением фибринолитической активности крови, нарушением инвазии трофобласта и плацентарной дисфункции [12]. Отрицательно влияют на рост плода несбалансированное питание матери, курение, злоупотребление алкоголем, некоторые медикаменты. Так, практически у всех новорожденных с фетальным алкогольным синдромом выявляются признаки ЗРП [3].

Доказано, что в основе патогенеза ЗРП лежит плацентарная недостаточность. В течение последнего десятилетия фокус внимания в акушерстве меняется от исследований плода и плаценты на раскрытие закономерностей формирования эмбриофетальной системы и ее функцио-

нирования в ранние сроки беременности. Люди, рожденные с малым весом, болеют больше, умирают раньше и живут меньше, чем рожденные с нормальной массой тела [13, 14].

При этом проблема маловесных детей заложена не в отставании от физического развития, а в склонности к соматическим заболеваниям на протяжении жизни и частому снижению интеллектуальных способностей.

Оплодотворение – это не просто сочетание ядерного материала яйцеклетки и сперматозоида, но и сложный комплекс биологических процессов. Имплантация бластоцисты в эндометрий является успешной, когда своевременно происходят изменения в дифференциации клеток эндометрия с формированием «окна имплантации», достижением бластоцистой стадии «зрелости» и полной синхронизацией этих процессов [3].

Морфологическая полноценность эндометрия в значительной степени обусловлена полноценностью пиноподий в период имплантационного окна. Для интенсификации маточно-плацентарного кровообращения, скорость которого в ранние сроки беременности увеличивается в пять раз, происходит гестационная перестройка маточных артерий. 50% поверхности эндометрия с пиноподиями – благоприятный признак для имплантации и развития беременности. Важно, что эстрогены тормозят образование пиноподий, поэтому при проведении программ вспомогательных репродуктивных технологий и в процессе стимуляции овуляции следует тщательно вычислять дозы используемых эстрогенов.

Уменьшение темпов неоваскуляризации в плаценте и рост сосудистого сопротивления в матке могут быть одними из основных причин ранних эмбриональных потерь, а в более поздние сроки гестации – преждевременных родов, гестационного диабета, преэклампсии и внутриутробной ЗРП. Снижение плацентарного кровотока активизирует синтез вазопрессорных веществ плацентой, что усугубляет дисфункцию эндотелия со всеми негативными последствиями как для матери (преэклампсия, повышение артериального давления), так и для плода (дистресс, ЗРП, антенатальная гибель) [4, 15].

К причинам первичной плацентарной недостаточности (ППН) следует отнести оксидативный стресс в органах репродуктивной системы за счет дефицита основных нутриентов – фолатов, железа, магния, вит. Д; гормональный дисбаланс (недостаточность лютеиновой фазы, синдром поликистоза яичников, гиперандрогения и т.п.); экстрагенитальную патологию у матери (ожирение, сахарный диабет, гипертензивные расстройства); голодание, стресс и, как следствие, – нарушение формирования спиральных маточных артерий и их эндотелия.

В норме при физиологическом течении беременности происходит 2 волны инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии:

- 1 волна (инвазия в эндометриальные сегменты спиральных артерий) - 6 - 8 недель

- 2 волна (инвазия в миометриальные сегменты спиральных артерий) – 14 - 16 недель.

Происходит гестационная перестройка сосудов беременной как главная составляющая физиологического формирования плода: при нормальном течении бере-

менности ворсины хориона начинают вращаться в децидуальную оболочку, клетки трофобласта погружаются в эндометрий, срастаясь со спиральными артериями, а вот насколько интенсивно будет погружаться трофобласт, зависит от количества оксида азота. В этот период эндотелиальные клетки (внутренний слой сосудов) спиральных артерий замещаются клетками трофобласта, в этом участке атрофируется гладкая мускулатура спиральных артерий. Таким образом, образуются маточно-плацентарные сосуды, имеющие вид широко раскрытой трубы. Поскольку у них нет эндотелия и мышц, эти сосуды не могут сокращаться [4].

Одним из основных модуляторов основных функций эндотелия считается оксид азота. Оксид азота является самым сильным среди всех известных вазодилаторов, главным субстратом для синтеза которого в организме выступает аргинин. Участки маточных сосудов сохраняют расширенное состояние благодаря физиологической интенсификации системы L-аргинин/оксид азота. При недостаточной инвазии цитотрофобласта в спиральные артерии в них сохраняется гладкомышечная структура, адренергическая иннервация и, соответственно, способность реагировать на действие вазоактивных медиаторов. Это обуславливает необходимость достаточного уровня оксида азота в организме женщины еще в преддверии зачатия [4, 16].

Развитие плацентарной недостаточности в условиях патологического состояния спиральных артерий (на фоне недостаточности уровня NO) происходит в несколько этапов: сначала развивается гиперэластический артериосклероз спиральных артерий миометрия в участке плацентарной площадки. В дальнейшем нарушается процесс инвазии трофобласта в децидуальную оболочку, что является импульсом к формированию аномального маточно-плацентарного кровотока. При этом кардинально меняются реологические свойства крови, гемостаз, микроциркуляция, в результате чего нарушаются метаболическая и транспортная функции плаценты, ухудшается газообмен и снабжение плода питательными и пластическими веществами. Торможение кровотока в артериях пуповины, ухудшение интраплацентарной оксигенации вследствие нарушения транспортировки кислорода из межворсинчатого пространства в сосуды пуповины считают главными факторами развития ЗРП и дистресса плода. В случае неблагоприятной акушерской ситуации плацентарная дисфункция сопровождается нарушением дыхательной функции плаценты и вызывает дистресс плода [16].

ЗРП может привести к целому спектру перинатальных осложнений, включая внутриутробную гибель плода, асфиксию, аспирацию околоплодных вод, содержащих меконий, повышение частоты операций кесарева сечения. Долгое время считалось, что стресс, который переживает плод с задержкой роста, приводит к раннему созреванию, что снижает перинатальную заболеваемость у недоношенных с ЗРП по сравнению с новорожденными с нормальным физическим развитием при рождении [17-19].

Степень проявления перинатальных осложнений и заболеваний зависит от варианта и степени тяжести ЗРП. При ЗРП I степени дети, не имевшие тяжелых ослож-

нений в ante- и неонатальном периодах, как правило, догоняют своих ровесников (соответствующих гестационному возрасту при рождении и не имевших ЗРП) в физическом развитии до 6 месяцев жизни, реже – во втором полугодии. Они могут отставать в психомоторном развитии. Инфекционная заболеваемость не превышает заболеваемость ровесников без ЗРП. При ЗРП II степени большинство детей догоняют своих ровесников по физическому развитию до 1 года, однако у некоторых из них повышена инфекционная заболеваемость и отмечается отставание в психомоторном развитии в первые 2 года жизни.

У таких детей могут рано развиваться железодефицитная анемия, рахит, а в дальнейшем наблюдаться признаки легкой мозговой дисфункции (невропатические нарушения, инфантилизм психики, невротические реакции и др.). У детей с III степенью ЗРП, а также с его диспластическим вариантом, прогноз всегда следует делать с осторожностью. Отставание физического и психомоторного развития у них может быть длительным (до 3-4 лет и более), у 10-15% из них в дальнейшем развиваются признаки органического поражения ЦНС (детский церебральный паралич, эпилепсия, прогрессирующая гидроцефалия, отставание в психическом развитии и даже олигофрения и др.). При III степени ЗРП очень высока инфекционная заболеваемость уже в неонатальном периоде, каждый 3-4 ребенок переносит сепсис. В конце 80-х – начале 90-х годов появились труды, в которых была доказана связь СЗРП с развитием во взрослом возрасте гипертонической болезни, сахарного диабета. Генез этой связи не установлен, но гипертоническую болезнь связывают с усиленным синтезом в перинатальном периоде ангиотензина II (ангиотрофический фактор для гладкой мускулатуры сосудов, фактор роста сосудов во время внутриутробного периода) при хронической внутриутробной гипоксии [2, 10, 14, 20].

Отдельную группу детей составляют недоношенные новорожденные с ЗРП. Известно, что у них отмечается вначале меньшая доля жира в организме и быстрое увеличение объема жировой массы в неонатальном периоде, что может являться неблагоприятным признаком дальнейшего развития и состояния здоровья.

Дети, родившиеся с ЗРП, находятся в группе повышенного риска развития таких неонатальных осложнений, как гипотермия (выражена меньше, чем у недоношенных детей, возникает из-за относительно большой поверхности тела относительно его массы), гипогликемия (недостаточность запасов гликогена в печени и мышце сердца ограничивает способность к глюконеогенезу), гипокальциемия (сопровождает гипоксические изменения у детей с ЗРП, но не проявляется в чистом виде), высокая вязкость крови (полицитемия – является общей проблемой, особенно у новорожденных, перенесших пролонгированную внутриутробную гипоксию вследствие повышенного уровня эритропоэтина), желтуха, некротический энтероколит (НЭК), тромбоцитопения и почечная недостаточность [20].

Именно для НЭК доказана прямая корреляционная связь с гестационным возрастом, малой массой при рождении, длительным нахождением в отделении интен-

сивной терапии, измененным биоценозом кишечника [21].

У маловесных недоношенных повышен риск формирования тяжелых форм бронхолегочной дисплазии. Также у них больше распространены неврологические осложнения: легкая степень составляет 10%-45%, тяжелая – 7-9%. В дальнейшем у этой группы детей сохраняется отставание в психомоторном развитии, прогрессирующие нарушения зрения и слуха, а в структуре заболеваемости доминирующее положение занимают болезни органов дыхания, второе же и третье места занимают болезни нервной системы и крови [3, 20].

Современные реалии создают новые вызовы: период пандемии COVID-19 выявил существенное повышение частоты акушерских и перинатальных осложнений, в том числе и развития ЗРП, именно в когорте женщин, перенесших это заболевание в период гестации. Так, отмечен повышенный риск преждевременных родов среди беременных с COVID-19: в исследовании, которое включало женщин с инфекцией COVID-19 во II триместре, выявлены более высокие показатели преждевременных родов, мертворождения и дистресса плода. Частота преждевременных родов была значительно увеличена у симптоматических больных по сравнению с бессимптомными матерями [22].

Плацентарные ткани во время беременности COVID-19 показали повышенную распространенность децидуальной артериопатии и другие признаки гипоперфузии сосудов у матери, что приводит к аномалии оксигенации и неблагоприятным перинатальным последствиям. Эти изменения могут свидетельствовать об осложнениях, связанных с плацентарной вирусной инфекцией, системным воспалением (цитокиновый шторм), гипоксией матери или состоянием гиперкоагуляции [23].

Это мнение подтверждают и последние исследования по влиянию разных штаммов COVID-19 на сосудистую систему плаценты. Определено, что инфекция SARS-CoV-2 в период беременности тесно связана с признаками мальперфузии сосудов матери (МСМ), особенно децидуальной артериопатией. Эта связь более выражена в периоды высокой циркуляции вариантов Альфа/Гамма, Дельта и Омикрон. Ускоренное созревание ворсинок плаценты/хориона было резко и значительно повышено при COVID-19 от средней до тяжелой степени, в то же время частота МСМ и децидуальной артериопатии увеличивалась при более тяжелом течении COVID-19.

МСМ представляет собой совокупность находок, связанных с гипертоническими расстройствами во время беременности, включая преэклампсию, а децидуальная артериопатия является совокупностью поражений, связанных с неудачной адаптацией сосудов матки во время беременности, и считается причиной преэклампсии.

Взаимодействие инфекции SARS-CoV-2, тяжести COVID-19 и сопутствующих заболеваний, включая гипертонию во время беременности, диабет во время беременности и ожирение до беременности, является достаточно сложным. Однако доказано, что более тяжелый COVID-19 во время беременности был связан именно с сопутствующими заболеваниями. Так, при заражении штаммом Омикрон на фоне ожирения были более выра-



жены изменения сосудов плаценты. Все исследователи сходятся во мнении, что заражение SARS-CoV-2 во время беременности достоверно связано с развитием преэклампсии [24]. Частота неблагоприятных результатов беременности, включая мертворождение, увеличилась с появлением новых штаммов, включая Дельта-вариант и Омикрон.

Морфофункциональные нарушения в хорионе/плаценте у беременных с COVID-19 являются основным патогенетическим фактором развития преэклампсии, ЗРП, антенатальной гибели плода, нарушенного состояния плода и новорожденных.

В случаях беременности с подтвержденной COVID-19 инфекцией наиболее частыми осложнениями течения беременности, состоянием плода и новорожденного являются: фетальный и респираторный дистресс (10,7%), преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременные роды (17,3-39%), ЗРП (10%); высшая вероятность антенатальных кровотечений, приводящих к антенатальной гибели плода (преждевременное отслоение/инфаркт плаценты; предлежание плаценты).

Популяционное исследование, проведенное в Великобритании, включившее >3000 беременных с лабораторно подтвержденной SARS-CoV-2 инфекцией, показало, что антенатальная гибель плода была статистически достоверно более частой у беременных с инфекцией по сравнению с беременными без инфекции (8,5 на 1000 и 13,4 на 1000), ОР 2,21 (95% ДИ, 1.58-3.11; P<0,001) [25].

В то же время частота преждевременных родов на фоне коронавирусной болезни выросла до 17,28%, 94% из которых – ятрогенные (в среднем, 47% – по показаниям со стороны матери, около 15% – со стороны плода), а риск самовольных аборт в острый период болезни составляет до 2% [26].

Рост частоты преждевременных родов на фоне COVID-19 приводит, соответственно, и к росту количества недоношенных новорожденных, часто в сочетании с ЗРП. Это требует тщательной профилактики нарушений состояния здоровья таких детей еще внутриутробно, целью которых является создание запаса времени (до 3 суток) для профилактики РДС у новорожденного (нифедипин, атосибан) и снижение риска внутримозговых кровоизлияний у новорожденного (магния сульфат).

Учитывая все вышеупомянутые факторы риска и влияние эндогенных и экзогенных факторов, возникает актуальный вопрос о возможностях определенных медицинских вмешательств в профилактике и коррекции ЗРП именно у женщин, перенесших коронавирусную болезнь во время беременности.

Как уже было отмечено выше, участки маточных сосудов сохраняют расширенное состояние благодаря физиологической интенсификации системы L-аргинин/оксид азота, что, в свою очередь, обеспечивает полноценный активный кровоток между маткой и хорионом/плацентой и способствует правильному формированию плода и его роста в соответствии с гестационным сроком.

Инфицирование β-коронавирусом SARS-CoV-2 (тяжелый острый респираторный синдром коронавирус-2) изменяет гомеостаз эндотелия сосудов, способствуя воспалительному процессу, что наносит вред и способствует

протромботическому состоянию. Прямая вирусная цитотоксичность, вызванная SARS-CoV-2, приводит к гибели эндотелиальных клеток, таким образом изменяя функции сосудов. Кроме того, инфекция SARS-CoV вызывает эндотелиальную дисфункцию (ЭД) и снижает уровень оксида азота (NO), таким образом усиливая сосудистые повреждения, что способствует тромбозу из-за изменения гомеостаза. Оксид азота представляет собой плейотропную молекулу, которая вызывает вазодилатацию, регулирует иммунный ответ, подавляет агрегацию тромбоцитов и уменьшает адгезию клеток к эндотелию сосудов. Кроме того, NO действует непосредственно против инвазивных агентов, проявляя антибактериальную, противовирусную и противогрибковую активность. Поддержка гомеостатического уровня NO может быть полезна в качестве профилактики ЭД, вызванной коронавирусом [27].

Так, многие современные руководства и международные рекомендации отмечают важную роль раннего применения L-аргинина, который является субстратом для NO, что дает возможность профилировать как нарушение трансформации маточных артерий на ранних этапах гестации, так и нарушение их эндотелиальной функции, и, соответственно, предупредить развитие преэклампсии, плацентарной дисфункции и ЗРП [28, 29].

Именно незаменимый донатор оксида азота L-аргинин является единственным субстратом для его синтеза. Превращение L-аргинина в NO – это физиологический процесс, направленный на поддержание нормального функционирования эндотелия. При патологии беременности благодаря эндотелий-протективному действию NO уменьшает нарушенную проницаемость и тромборезистентность сосудов, предотвращает гиперкоагуляцию, снижает чувствительность сосудов к сосудосуживающим агентам (эндотелину, ангиотензину, тромбоксану), вызывающим генерализованный вазоспазм. Аргинин после предварительной биотрансформации в оксид азота оказывает сосудорасширяющее действие, положительно влияет на свертываемость крови и функциональные свойства циркулирующих элементов крови [4].

Появились новые убедительные данные о роли L-аргинина в активации Т-звена иммунитета при коронавирусной инфекции и соответственно блокировании определенных звеньев развития «цитокинового шторма». Истощение же запасов L-аргинина ингибирует передачу сигналов рецептора Т-клеток, что в итоге приводит к дисфункции Т-клеток и к увеличению генерации активных форм кислорода, тем самым обостряя воспаление [30]. Следовательно, снижение биодоступности L-аргинина вызывает снижение ответа и функции Т-клеток, что приводит к повышенной восприимчивости к инфекциям. Двенадцать недель непрерывного приема L-аргинина значительно снизили уровень IL-21 [31], в то время как NO, как было показано, подавляет пролиферацию и функцию человеческих клеток Th17, что играет важную роль в патогенезе «цитокинового шторма» и гипервоспалительных явлений, которые наблюдаются у пациентов с COVID-19 [32].

В то же время одним из факторов, способствующих углублению гормонального и иммунологического дисбаланса у беременных в постковидный период, является за-



болевание гепатобилиарной системы, ведь именно печень играет ведущую роль в процессах метаболизма и инактивации гормонов, синтезированных надпочечниками, яичниками, а со второй половины беременности — плацентой. Печень превращает жирорастворимые сочетания в водорастворимые, которые затем элиминируются из организма. При этом E2 и его производные превращаются в эстрон и эстриол, а ПГ – в прегнадиол. Именно в печени синтезируются протеины, транспортирующие половые гормоны в органы-мишени. То есть печень поддерживает физиологическое равновесие между половыми гормонами, что обеспечивает физиологическое течение беременности. Нарушение инактивации гормонов в печени приводит к абсолютной или относительной гиперэстрогении, что запускает механизм нарушений компенсаторно-приспособительных механизмов и вызывает развитие невынашивания беременности. Исходя из того, что у каждой второй женщины беременность протекает на фоне хронических заболеваний гепатобилиарной системы, а во время лечения коронавирусной болезни нагрузка на нее в разы возрастает, также пригодится L-аргинин за счет его гепатопротекторных, антиоксидантных, антигипоксических и мембраностабилизирующих свойств, что положительно влияет на энергообеспечение гепатоцитов [33].

Все эти свойства аргинина становятся крайне важными для беременных во время и после перенесенной коронавирусной болезни как с точки зрения профилактики сосудистых нарушений в системе плацента-плод, так и с целью снижения рисков тромбозов.

Современным и многофункциональным, на наш взгляд, является препарат L-аргинина аспаргат в виде 4,2% раствора для инфузий по 100 мл, который влияет на сосудистые и метаболические факторы развития постковидных осложнений, в том числе и ЗРП.

На фоне постковидного эндотелиита нарушаются процессы микроциркуляции и усугубляются гиповолемические изменения в ФПК, что может стать основой развития преэклампсии, плацентарной дисфункции и ЗРП. Использование гиперосмолярных кристаллоидных растворов на основе сорбитола в дозе 10 мл/кг/сут приводит к стабилизации гемодинамики, способствует восстановлению объема циркулирующей крови (ОЦК), улучшению перфузии тканей, характеризуется осмодиуретическим эффектом. Сорбитол, согласно данным FDA, в целом является безопасным веществом (Generally recognized as safe) и может применяться по показаниям практически без ограничений. К тому же, 1 литр препарата содержит: Na+ – 272,20 ммоль; K+ – 4,02 ммоль, Ca++ – 0,90 ммоль, Mg++ – 2,10 ммоль, Cl- – 112,69 ммоль, Lac- – 169,55 ммоль, что также способствует улучшению метаболических процессов в организме и профилактике сосудистых нарушений в разных органах и системах.

Обсуждение: Таким образом, существуют пути улучшения медикаментозных возможностей стабилизации постковидных изменений в ФПК при ЗРП и ПД: инфузионный раствор на основе сорбитола, характеризующийся высокой осмолярностью (900 мОсм/л), приводит к дилатации пре- и посткапиллярных сфинктеров, улучшает реологические свойства крови. При ПД и ЗРП на фоне постковида рекомендуемая суточная доза данного пре-

парата составляет 3 мл/кг (200 мл/сут). Для улучшения перинатальных эффектов после его инфузии в объеме 200 мл рекомендуется продолжить инфузию 100 мл 4,2% раствора L-аргинина. Курс лечения – 10 дней с последующим УЗ контролем состояния плода и ФПК. После завершения курса инфузионной терапии рекомендовано продлить пероральный прием L-аргинина аспартата в течение 20 дней.

Все вышеизложенное приводит к необходимости проведения прекоцепционной и гестационной коррекции эндотелиальной дисфункции донаторами NO пациенткам группы риска.

В группах высокого риска развития плацентарной дисфункции, ЗРП, преэклампсии (особенно после перенесенного SARS-CoV-2) показано внутривенное применение L-аргинина 4,2% 100 мл один раз в сутки в течение 10 дней в сочетании гиперосмолярным кристаллоидным раствором на основе сорбитола 200 мл.

L-аргинина аспаргат по 5 мл 4 раза в день (завтрак, обед, ужин и перед сном) в течение 20 дней на этапе прегравидарной подготовки и беременности на амбулаторном этапе. Средняя продолжительность курса терапии L-аргинином составляет 38 суток (от 14 до 180 дней) [4].

Заключение: Проведенный анализ доступной литературы и собственный клинический опыт позволяет констатировать, что формирование плацентарной дисфункции и ЗРП после перенесенной во время беременности коронавирусной инфекции часто угрожают дальнейшему развитию ребенка. Одним из путей профилактики этих состояний является насыщение организма женщины донатором оксида азота L-аргинином еще с этапа прегравидарной подготовки, что обеспечит формирование адекватного ангиогенеза и развития эмбриона/плода.

В случае возникновения дополнительных факторов риска, таких как коронавирусная болезнь, может быть полезной комплексная терапия с применением препаратов, улучшающих микроциркуляцию и реологические свойства крови, в комбинации с донатором оксида азота в качестве эндотелий-протективного средства: на первом этапе – внутривенные последовательные инфузии в течение 10 дней 4,2% раствора L-аргинина и гиперосмолярного кристаллоидного инфузионного раствора на основе сорбитола, на втором этапе – прием L-аргинина аспартата в пероральной форме в течение 20 дней под контролем УЗИ состояния плода и ФПК.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Наказ МОЗ України Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Затримка росту плода» №782 29.12.2005р. [Nakaz MOZ Ukrainy Pro zatverdzhennia klinichnoho protokolu z akusherskoi dopomohy «Zatrymka rostu ploda» №782 29.12.2005 (in Ukr.)]. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0782282-05#Text>.
2. Запорожан В.М., Чайка В.К., Маркін Л.Б., Медвідь В.І., Авраменко Т.В. Акушерство та гінекологія. Національний підручник. – ВСВ «Медицина», 2013. – 1032 с. [Zaporozhan V.M., Chaika V.K., Markin L.B., Medvid' V.I., Avramenko T.V. Akusherstvo ta hinekologhiia. Natsionalnyi pidruchnyk. – VSV «Medytsyna», 2013. – 1032 s. (in Ukr.)]. <http://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/2108>.
3. Вдовиченко Ю.П., Танько О.П., Самойлова М.В., Шарашидзе К.Е. Затримка росту плода: клініко-патогенетичні складові та засоби попередження. Адаптація до міжнародних клінічних установ. – Київ, 2017. – 44 с. [Vdovychenko Yu.P., Tanko O.P., SamoiloVA M.V., Sharashydzhe K.E. Zatrmyka rostu ploda: kliniko-patohenetychni skladovi ta zasoby poperedzhennia. Adaptatsiia do mizhnarodnykh klinichnykh ustanov. – Kiiv, 2017. – 43 s. (in Ukr.)]. http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/17918/1/2017_ZATRIMKA%20ROSTU%20PLODA_SharaShidze_%20VDovICHENKO_Tanyko_Samoilova.pdf
4. Бисага Н.Ю. Современные подходы к родоразрешению женщин с задержкой внутриутробного роста плода на фоне преэклампсии // Здоровье женщины. – 2019. – №1(137). – С. 92-95 [Bisaha N.Iu. Sovremennye podkhody k rodorazresheniyu zhenshin s zaderzhkoj vnutritrobnogo rosta ploda na fone pree'klampsii // Zdorove zhenshchyny. – 2019. – №1(137). – S. 92-95 (in Ukr.)]. <https://doi.org/10.15574/HW.2019.137.92>.
5. Романенко Т.Г., Міцода Р.М., Бобик Ю.Ю., Леміш Н.Ю. Современный взгляд на большие акушерские синдромы (Обзор иностранной литературы) // Здоровье женщины. – 2019. – №2(138). – С. 96-103 [Romanenko T.H., Mitsoda R.M., Bobyk Yu.Iu., Lemish N.Iu. Sovremennyy vzglyad na bol'shie akusherskie sindromy (Obzor inostrannoj literatury) // Zdorove zhenshchyny. – 2019. – №2(138). – S. 96-103 (in Ukr.)]. <https://doi.org/10.15574/HW.2019.138.96>.
6. Soto E., Romero R., Kusanovic J.P., Ogge G., Hussein Y., Yeo L., Hassan S.S., Kim C.J., Chaiworapongsa T. Late-onset preeclampsia is associated with an imbalance of angiogenic and anti-angiogenic factors in patients with and without placental lesions consistent with maternal underperfusion // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2012. – Vol. 25. – P. 498-507. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.591461>.
7. Anuk A.T., Tanacan A., Erol S.A., Alkan M., Altinboga O., Celen S., Keskin H.L., Sahin D. Value of shear-wave elastography and cerebral-placental-uterine ratio in women diagnosed with preeclampsia and fetal growth restriction in prediction of adverse perinatal outcomes // J. Matern. Fetal Neonatal Med. – 2022. <https://doi.org/10.1080/14767058.2022.2081804>.
8. Звягінцев А.С. Проблеми виникнення затримки плода у жінок Сумського регіону. Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра; спец.: 14.01.01 - акушерство і гінекологія. – Суми, 2018. – 55 с. [Zviaghintsev A.S. Problemy vynyknennia zatrymky rozvytku ploda u zhinok Sums'koho rehionu. Robota na zdobuttia kvalifikatsiinoho stupenia mahistra; spets.: 14.01.01 - akusherstvo i hinekologhiia. – Sumy, 2018. – 55 s. (in Ukr.)]. <http://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/68089>.
9. Institute of Obstetricians and Gynaecologists, Royal College of Physicians of Ireland and Directorate of Clinical Strategy and Programmes, Health Service Executive (HSE/RCPI). Fetal Growth Restriction – Recognition, Diagnosis & Management: Clinical Practice Guideline. – Ireland, 2014. <https://rcpi-live-cdn.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2021/12/fetal-growth-restriction-recognition-diagnosis-and-management.pdf>.
10. Затримка росту внутрішньоутробного плода. Методичні вказівки для лікарів-інтернів, лікарів акушерів-гінекологів, дитячих гінекологів, педіатрів, сімейних лікарів / упор. Тучкіна І.О., Вигівська Л.А., Мальцев Г.В., Є.В. Благовещенський, О.Д. Деміденко, Н.Ш. Рогачова, С.В. Покришко, М.М. Шишлаков. – Харків: ХНМУ, 2014. – 40 с. [Zatrymka rostu vnutrishn'outrobnogo ploda. Metodichni vkazivki dlya likariv-interniv, likariv akusheriv-ginekologiv, dityachix ginekologiv, pediatriv, simejnih likariv / upor. Tuchkina I.O., Vigivs'ka L.A., Mal'cev G.V., E.V. Blagoveshhens'kij, O.D. Demidenko, N.Sh. Rogachova, S.V. Pokrishko, M.M. Shishlakov. – Harkiv: XNMU, 2014. – 40 s. (in Ukr.)]. <http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/7951/1/Тучкина%20Затримка%20росту%20внутришгьоутроб.%20плода№20у-кр%20№14-3214.pdf>.
11. German Society for Gynecology and Obstetrics eV (DGGG). Intrauterine growth restriction: Guidelines // Geburtsh Frauenheilk. – 2017. – Vol. 77. – P. 1157-1173. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-080.html>.
12. Alirzayeva Kh. Assessment of risk factors for fetal growth retardation // Health of Woman. – 2020. – Vol. 9-10(155-156). – P. 50-53. <https://doi.org/10.15574/HW.2020.155-156.50>.
13. [http://ukr.ibis-birthdefects.org/iugr/Fetal Growth Restriction](http://ukr.ibis-birthdefects.org/iugr/Fetal%20Growth%20Restriction). ACOG Practice bulletin no. 227. – February 2021. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2021/02/fetal-growth-restriction>. 12.09.2022.
14. Barker E.D., McAuliffe F.M., Alderdice F., Unterscheider J., Daly S., Geary M.P., Kennelly M.M., O'Donoghue K., Hunter A., Morrison J.J., Burke G., Dicker P., Tully E.C., Malone F.D. The role of growth trajectories in classifying fetal growth restriction // Obstet Gynecol. – 2013. – Vol. 122 (2Pt.1). – P. 248-254. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31829ca9a7>.
15. Voskamp B.J., Kazemier B.M., Ravelly A.C., Mol B.W., Pajkert E. Recurrence of small-for gestational-age pregnancy: analysis of the first and subsequent singleton pregnancies in the Netherlands // AJOG. – 2013. – Vol. 208(5). – P. 374.e1-374.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.01.045>.

16. Живецкая-Денисова А.А., Воробьева И.И., Ткаченко В.Б., Подольский Вол.В., Тиха В.Г. Плацента як дзеркало вагітності (огляд літератури) // Здоровье женщины. – 2019. – №3(139). – С. 101-106 [Zhiveckaya-Denisova A.A., Vorob'eva I.I., Tkachenko V.B., Podol's'kij Vol.V., Tixa V.G. Platsenta yak dzerkalo vahitnosti (ohliad literatury) // Zdorove zhenshchyny. – 2019. – №3(139). – S. 101-106 (in Ukr.)]. <https://doi.org/10.15574/HW.2019.139.101>.
17. Lausman A., Kingdom J., Maternal Fetal Medicine Committee. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2013. – Vol. 35(8). – P. 741-748. [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30865-3](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30865-3).
18. Trudell A.S., Cahill A.G., Tuuli M.G., Macones G.A., Odibo A.O. Risk of stillbirth after 37 weeks in pregnancies complicated by small-for-gestational-age-fetuses // AJOG. – 2013. – Vol. 208(5). – P. 376.e1-376.e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.030>.
19. Unterscheider J., Daly S., Geary M.P., Kennelly M.M., McAuliffe F.M., O'Donoghue K., Hunter A., Morrison J.J., Burke G., Dicker P., Tully E.C., Malone F.D. Optimizing the Definition of Intrauterine Growth Restriction – Results of the Multicenter Prospective PORTO Study // AJOG. – 2013. – Vol. 208(4). – P. 290.e1-290.e6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.02.007>.
20. Неонатологія: навчальний посібник / за ред. Знаменської Т.К. – Київ: Асоціація неонатологів України, Макарів: Софія, 2012. – 980 с. [Neonatology: navchal'nij posibnik / za red. Znamens'koї T.K. – Kiiv: Asociaciya neonatologov Ukraini, Makariv: Sofiya, 2012. – 980 s. (in Ukr.)].
21. Македонський І.О., Знаменська Т.К., Мавропуло Т.К., Горбатюк О.М., Воробйова О.В. Некротизуючий ентероколіт у новонароджених. – Житомир: Видавель О.О. Євенюк, 2019. – 208 с. [Makedonskyi I.O., Znamenska T.K., Mavropulo T.K., Horbatiuk O.M., Vorobiova O.V. Nekrotizuiuchy enterokolit u novonarodzenykh. – Zhytomyr: Vydavets O.O. Yevenok, 2019. – 208 s. (in Ukr.)].
22. Verma S., Bradshaw C., Auyeung N.S., Lumba R., Farkas J.S., Sweeney N.B., Wachtel E.V., Bailey S.M., Noor A., Kunjumon B., Cicalese E., Hate R., Lighter J.L., Alessi S., Schweizer W.E., Hanna N., Roman A.S., Dreyer B., Mally P.V. Outcome of maternal-newborn dyads after maternal SARS-CoV-2 // Pediatrics. – 2020. – Vol. 146(4). – Art. ID. e2020005637. <https://doi.org/10.1542/peds.2020-005637>.
23. Shanes E.D., Mithal L.B., Otero S., Azad H.A., Miller E.S., Golstein J.A. Placental pathology in COVID-19 // Am. J. Clin. Pathol. – 2020. – Vol. 154(1). – P. 23-32. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089>.
24. Shanes E.D., Miller E.S., Otero S., Ebbott R., Aggarwal R., Willnow A.S., Ozer E.A., Mithal L.B., Goldstein J.A. Placental Pathology After SARS-CoV-2 Infection in the Pre-Variant of Concern, Alpha / Gamma, Delta, or Omicron Eras // Int. J. Surg. Pathol. – 2022. <https://doi.org/10.1177/10668969221102534>.
25. Gurol-Urganci I., Jardine J.E., Carroll F., Draycott T., Dunn G., Fremeaux A., Harris T., Hawdon J., Morris E., Muller P., Waite L., Webster K., Van Der Meulen J., Khalil A. 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. – 2021. – Vol. 225(5). – P. 522.e1-522.e11. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.05.016>.
26. RCOG. Coronavirus (COVID-19), infection in pregnancy. Guidance. <https://www.rcog.org.uk/media/xsubnsma/2022-03-07-coronavirus-covid-19-infection-in-pregnancy-v15.pdf>. 24.08.2022.
27. Terroni B., Lopes J.R., Chin C.M., Santos J. L. Pleiotropic effects of nitric oxide on SARS-CoV-2 infections // Coronaviruses. – 2021. – Vol. 2(9). – Art. ID. e030821189638 <https://doi.org/10.2174/2666796701999201230121515>.
28. The FIGO Textbook of Pregnancy Hypertension / eds. L.A. Magee, P. von Dadelszen, W. Stones, M. Mathai. – 2016. – 434 p. – ISBN: 978-0-9927545-5-6. <https://www.glowm.com/resource-type/resource/textbook/title/the-figo-textbook-of-pregnancy-hypertension/resource-doc/2768>.
29. Khalil A.A., 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. Hum. Hypertens. – 2013. – Vol. 27. – P. 38-43. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.109>.
30. Dean M.J., Ochoa J.B., Sanchez-Pino M.D., Zabaleta J., Garai J., Del Valle L., Wyczechowska D., Baiamonte L.B., Philbrook Ph., Majumder R., Vander Heide R.S., Dunkenberg L., Thylur R.P., Nossaman B., Roberts W.M., Chapple A.G., Wu J., Hicks Ch., Collins J., Luke B., Johnson R., Koul H.K., Rees Ch.A., Morris C.R., Garcia-Diaz J., Ochoa A.C. 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. – Vol. 12. – Art. ID 695972. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.695972>.
31. Liao S.Y., Linderholm A., Showalter M.R., Chen Ch.H., Fiehn O., Kenyon N.J. L-Arginine as a potential GLP-1-mediated immunomodulator of Th17-related cytokines in people with obesity and asthma. // Obes. Sci. Pract. – 2021. – Vol. 7(3). – P. 339-345. <https://doi.org/10.1002/osp4.500>.
32. Бондар М.В., Пилипенко М.М., Лоскутов О.А. Ендотелій — головна мішень коронавірусної інфекції // Медицина неотложных состояний. – 2022. – №18(2). – С. 32-39 [Bondar M.V., Pylypenko M.M., Loskutov O.A. Endotelii — holovna mishen koronavirusnoi infektsii // Medytsyna neotlozhnykh sostoianiy. – 2022. – №18(2). – S. 32-39 (in Ukr.)]. <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0586.18.2.2022.1467>
33. Олешко В.Ф. Профілактика акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з недостатністю обтураційної функції шийки матки: Дис...канд.мед.наук, 14.01.01: 2017, Київ. 236 с. [Oleshko V.F. Prophylakyyka akusherskikh ta perinatalnikh uskladnen u vahitnikh z nedoststnistyuu obturatsiynoyi func-kcii shiyki matki: Dis...kand.med.n. 14.01.01: 2017, 236 s. (in Ukr.)].

MODERN VIEWS ON THE PROBLEM OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION AS A COVID-19 COMPLICATION

I.A. Zhabchenko¹, I.S. Lishchenko¹

¹State Institution "IPAG named after Academician OM Lukyanova National Academy of Medical Sciences of Ukraine," Kyiv, Ukraine

Relevance: Child growth retardation in utero most often occurs against insufficient intake or absorption of nutrients and oxygen. Such disorders are mainly caused by pathological changes in the fetoplacental system, maternal and fetal organisms, and fetal membranes. Various factors can lead to fetal growth retardation (FGR). Acute infections, gynecological pathologies, endocrine diseases, and malnutrition in women increase the risk of FGR. FGR frequency varies in the population from 3-5% in practically healthy pregnant women to 10-25% with a burdened obstetric-gynecological diagnosis.

Morphological and functional disorders in the chorion/placenta in pregnant women against post-covid endotheliitis are the main pathogenetic factors in the development of preeclampsia, FGR, antenatal fetal death, and impaired state of the fetus and newborns.

The study aimed to increase the clinical awareness of the medical community regarding the problem of fetal growth retardation against the background of the coronavirus disease transmitted during pregnancy.

Methods: Special literature on the pathogenesis, diagnosis, impact on the life and health of a newborn UGR fetus in women after COVID-19, and the possibilities of medical correction of placental dysfunction during pregnancy were analyzed.

Results: The article presents current literature data on the impact of COVID-19 (SARS-CoV-2) on the course of pregnancy and perinatal consequences, particularly on the vascular endothelium and the development of placental dysfunction and FGR; it reflects modern views on potential ways for drug prevention of vascular and metabolic disorders in pregnant women against the backdrop of a coronavirus disease; substantiates using an L-arginine-based drug and a sorbitol-based hyperosmolar crystalloid solution to improve microcirculation.

Conclusion: Placental dysfunction and FGR after a coronavirus infection during pregnancy often threaten the child's further development. Sufficient saturation of the gravida's body with L-arginine as a nitric oxide donor, along with microcirculation improvement and the correction of hypovolemic disorders in the fetoplacental blood flow, can prevent FGR in post-COVID women.

Keywords: pregnancy, coronavirus disease, post-covid complications, fetal growth retardation (FGR), placental dysfunction, endotheliitis, FGR prevention.

КОВИДТАН КЕЙІНГІ ЭНДОТЕЛИИТТИҢ АСҚЫНУЫ РЕТІНДЕ ҰРЫҚТЫҢ ӨСУІНІҢ ТЕЖЕЛУІ ТУРАЛЫ ЗАМАНАУИ КӨЗҚАРАСТАР: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

И.А. Жабченко¹, И.С. Лищенко¹

¹ «Украина ҰМФА академигі Е. М. Лукьянова атындағы педиатрия, акушерлік және гинекология институты» ММ, Киев, Украина

Аңдатпа

Өзектілігі: көбінесе жатыршілік кезінде баланың өсуінің артта қалуы қоректік заттар мен оттегінің жеткіліксіз түсуі немесе сіңуі аясында пайда болады. Мұндай бұзылулардың негізгі себептері фетоплацентарлы жүйеде, ана мен ұрық ағзаларында, ұрық қабықтарында патологиялық өзгерістер болып табылады. Ұрықтың өсуінің тежелуі (ҰӨТ) әртүрлі факторлардың әсерінен болуы мүмкін. ҰӨТ қауіпін жедел инфекциялардың, гинекологиялық патологиялардың, эндокриндік аурулардың және әйелдердің жеткіліксіз тамақтануының әсерінен артады. Популяциядағы ҰӨТ жиілігі өте өзгермелі: іс жүзінде сау жүкті әйелдерде 3-5%-дан ауыр акушерлік-гинекологиялық диагнозбен 10-25% - ға дейін.

Ковидтен кейінгі эндотелиит фондында жүкті әйелдердегі хорион/ бала жолдасындағы морфофункционалды бұзылулар преэклампсияның, ҰӨТ, ұрықтың антенатальды өлімінің және ұрық пен жаңа туған нәрестелердің бұзылған күйінің дамуының негізгі патогенетикалық факторы болып табылады.

Зерттеудің мақсаты – жүктілік кезіндегі коронавирустық ауру аясында ұрықтың өсуінің тежелу проблемасы туралы медициналық қауымдастықтың клиникалық хабардарлығын арттыру.

Әдістері: COVID-19-дан кейінгі әйелдерде ҰӨТ бар жаңа туған нәрестенің өмірі мен денсаулығына әсері, патогенез, диагностика, сондай-ақ жүктілік кезінде бала жолдасының дисфункциясын дәрі-дәрмекпен түзету мүмкіндіктері туралы арнайы әдебиеттерге талдау жасалды.

Нәтижелер: Мақалада COVID-19 (SARS-CoV-2) жүктілік ағымына және перинаталдық салдарға әсері, атап айтқанда қан тамырларының эндотелийіне әсері және бала жолдасының дисфункциясы мен ҰӨТ дамуы туралы заманауи әдеби деректер берілген. Коронавирустық аурудың фондында жүкті әйелдердегі тамырлы және метаболикалық бұзылулардың дәрі-дәрмекпен алдын алудың ықтимал жолдары туралы заманауи көзқарастар көрсетілген. Осы мақсатта сорбитол негізіндегі гиперосмолярлы кристаллоидты ерітіндінің көмегімен микроциркуляцияны жақсартумен бірге L-аргинин негізіндегі препаратты қолданудың орындылығы негізделген.

Қорытынды: жүктілік кезінде коронавирустық инфекциядан кейін бала жолдасының дисфункциясы мен ҰӨТ пайда болуы көбінесе баланың одан әрі дамуына қауіп төндіреді. Жүкті әйелдің денесін азот оксиді донаторы L-аргининмен жеткілікті қанықтыру микроциркуляцияны жақсартумен және фетоплацентарлы қан ағымындағы гиповолемиялық бұзылуларды түзетумен қатар, ковидтен кейінгі кезеңдегі әйелдерде ҰӨТ алдын алудың нақты жолдарының бірі деп санауға болады.

Түйінді сөздер: жүктілік, коронавирустық ауру, ковидтен кейінгі асқынулар, ұрықтың өсуінің тежелуі (ҰӨТ), бала жолдасының дисфункциясы, эндотелиит, ҰӨТ алдын алу.

Данные авторов:

Жабченко И.А. – док. мед. наук, профессор, руководитель отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина, тел. +380675043518, e-mail: izhab@ukr.net, ORCID: 0000-0001-5622-5813

Лищенко И.С. – канд. мед. наук, научный сотрудник отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», г. Киев, Украина ORCID: 0000-0002-0124-765X

Адрес для корреспонденции: Жабченко И.А., ГУ «ИПАГ имени академика Е.М. Лукьяновой НАМН Украины», отделение патологии беременности и родов, 04050, Киев, П. Майбороды, 8

Вклад авторов:

вклад в концепцию – Жабченко И.А. – 90%, Лищенко И.С. – 10 %

научный дизайн – Жабченко И.А. – 75%, Лищенко И.С. – 25 %

исполнение заявленного научного исследования – Жабченко И.А. – 70%, Лищенко И.С. – 30%

интерпретация заявленного научного исследования – Жабченко И.А. – 70%, Лищенко И.С. – 30%

создание научной статьи - Жабченко И.А. – 75%, Лищенко И.С. – 25%

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.