

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МУДРА ЮЛІЯ СЕРГІЇВНА

УДК 618.3-06:[616.988:616.36-002-022.7]-07-08-036.8-082

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ СИСТЕМИ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ПРИ
ГЕПАТИТІ В ШЛЯХОМ УДОСКОНАЛЕННЯ ДІАГНОСТИКИ ТА
ЛІКУВАННЯ**

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

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Ю. С. Мудра

Науковий керівник: **Савченко Сергій Євгенійович**, доктор медичних
наук, професор

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Ю. С. Мудра. Оптимізація системи ведення вагітності при гепатиті В шляхом удосконалення діагностики та лікування. Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Акушерство та гінекологія»). Київ: Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України, 2023.

Дисертаційна робота присвячена підвищенню оптимізації системи ведення вагітності при гепатиті В шляхом удосконалення діагностики та лікування з метою зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у цієї категорії пацієнток.

У ході дослідження комплексно обстежено 86 вагітних з ВГВ (основна група). 50 здорових вагітних жінок включено до контрольної групи спостереження.

Для вагітних з гепатитом характерна вища частота негативних медико-соціальних факторів: шкідливих звичок, нездорового способу життя (у 25,8 % недотримання режиму дня, у 23,3 % недостатність фізичної активності), у 23,3 % - збільшення маси тіла та або ожиріння при незбалансованому харчуванні у 19,8 %, у 4,6 % - контакти з токсичними речовинами, у 19,8 % - хронічна соматична патологія (серцево-судинні або ендокринні розлади, порушення функції шлунково-кишкового тракту), обтяжувала стан чверті жінок основної групи, у 25,8 % - надмірні стреси в сім'ї чи на роботі.

У переважної більшості (67,4 %) вагітних з вірусним гепатитом В діагностована фаза неактивного носійства, у 27,9 % - реплікативна фаза (HBeAg-позитивний або HBeAg-негативний хронічний гепатит В).

Специфічних клінічних проявів гепатиту у обстежених вагітних не відмічалось, проте 66,3 % вагітних з ВГВ висувала окремі скарги щодо свого самопочуття, які не є специфічними і можуть бути обумовлені станами, пов'язаними з вагітністю. Найчастіше жінки з ВГВ скаржились на підвищену

втомлюваність (37,2 %) та періодичну нудоту (34,9 %), зниження апетиту (22,1 %) та дискомфорт у правому підребер'ї (17,4 %).

При УЗД обстеженні 15,1 % пацієток виявлена гепатомегалія, у 27,9 % - спостерігалась нечіткість судинного малюнку печінки, у 30,2 % - прояви внутрішньопечінкового холестазу. Відмічено також зміни лабораторних показників, які характерні для порушень функціонування печінки при вірусних гепатитах: достовірне зростання рівнів трансаміназ при зниженні коефіцієнта де Рітиса, підвищення концентрації лужної фосфатази, глутамілтранспептидази, холестерину та тригліцеридів. Виявлена відносна тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів у жінок з ВГВ склала $208,2 \pm 15,4 \cdot 10^9/\text{л}$ проти $245,6 \pm 12,0 \cdot 10^9/\text{л}$ у здорових вагітних, $p < 0,05$) на тлі зниження рівня фібриногену ($3,9 \pm 0,24$ проти $2,6 \pm 0,20$ г/л, $p < 0,05$).

Узагальнені результати лабораторно-інструментальних показників перебігу вірусного гепатиту В свідчать, що найчастіше (17,4 %) відмічався показник «APRI у інтервалі 0,7-1» (фіброз стадії F1 - F3), потім «гепатомегалія» - частота 15,1 %, частота вірусного навантаження більше 10^5 коп/мл склала 10,5 %, з найменшою частотою (5,8 %) спостерігалось «підвищення АлАТ у 1,5 разу і вище».

Дослідження стану біоценозу показало, що більш ніж у половини (66,3 %) жінок основної групи спостерігався запальний процес, обумовлений патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами. Діагноз бактеріальний вагіноз згідно методики Ньюджента у жінок з ВГВ виставлявся у 1,5 разу частіше (27,9%).

Вагітність у жінок з вірусним гепатитом В найчастіше ускладнюється раннім гестозом (30,2 %), загрозою переривання вагітності (29,1 %), плацентарною дисфункцією (31,4 %), гестаційним діабетом (17,4 %), анемією I та II половини вагітності (26,7 та 29,1 %), дистресом плода (26,7 %), затримкою росту плода (14,1 %), багатоводдям (17,4 %), викиднями (2,3 %). Шляхом кесаревого розтину розроджено 20,9 % пацієток, у 16,3 % відбулись передчасні пологи, дистрес плода в пологах відмічено у 18,6 %, у 18,6 %.

надмірна крововтрата – у 15,1 %. Асфіксія при народженні відмічена у 26,7 дітей, 2,3 % асфіксія тяжкого ступеня. У 19,7 % дітей знижена маса при народженні, у 11,6 % - гіпотрофія, у 8,1 % - ознаки внутрішньоутробного інфікування, у 18,6 % - різноманітні дизадаптаційні синдроми. У 2,3 % дітей матерів з гепатитом у фазі реплікації з високим вірусним навантаженням, діагностовано внутрішньоутробне інфікування вірусним гепатитом В.

Згідно результатів досліджень, у 44,2 % вагітних з вірусним гепатитом спостерігаються акушерські та перинатальні ускладнення, для визначення факторів ризику цих ускладнень аналіз проводили у двох підгрупах основної групи: 38 жінок з акушерськими та перинатальними ускладненнями (група ВГВ1), 48 вагітних – без суттєвих гестаційних ускладнень (група ВГВ2).

Вагітні з вірусним гепатитом В характеризуються нестійкою рівновагою системи гемостазу. У судинно-тромбоцитарній ланці системи гемостазу спостерігається відносно знижена кількість тромбоцитів на тлі підвищення їх агрегаційних властивостей та високого вмісту фактора фон Вілебранда. Зміни в коагуляційній ланці – це зниження рівня фібриногену при деякому зменшенні ПТІ, укорочення часу рекальцифікації, зниженні МНС та подовженні АЧТЧ.

Нестійка рівновага системи гемостазу при вірусному гепатиті В у вагітних жінок легко порушується зовнішніми і внутрішніми негативними факторами, як це і відбувається при акушерських і перинатальних ускладненнях: при відносній тромбоцитопенії спостерігається деяке підвищення індексів анізоцитозу і суттєве зростання агрегаційних властивостей тромбоцитів, що відображає протромботичну направленість змін системи гемостазу, яка підтверджується і зростанням вмісту D-димеру. Маркером ендотеліальної дисфункції при цьому є статистично значиме підвищення концентрації фактора фон Вілебранда.

Провідною ланкою в патогенезі акушерських і перинатальних ускладнень при вірусному гепатиті В поряд з протромботичними змінами

системи гемостазу є ендотеліальна дисфункція (знижена концентрація оксиду азоту при підвищенні вмісту ендотеліну-1).

За основними соціально-демографічними показниками у жінок з акушерськими перинатальними ускладненнями достовірно більша частка з доходом нижче середнього (44,7 %), лише половина з пацієток у шлюбі, а кожна п'ята (21,1 %) - розлучена.

Опитування пацієток за скороченим опитувальником якості життя WHOQOL-BREF, рекомендованим ВООЗ, встановило достовірне її зниження у сфері фізичного здоров'я на 27,5 % (домен D1). Достовірно знижена також самооцінка якості життя та задоволення здоров'ям.

У вагітних з вірусним гепатитом та акушерськими і перинатальними ускладненнями достовірно знижена якість життя пацієток у всіх сферах, окрім сфери зовнішнього середовища. Найнижче ці пацієтки оцінюють сферу фізичного здоров'я (зниження оцінки на 40 %). У сферах психічного здоров'я і соціальних відносин (домени D2 і D3) оцінка знижена на 23,6 та 28,7 %. Значно знижена самооцінка як якості життя, так і задоволеності станом здоров'я: всі оцінки були в діапазоні від 1 балу (дуже погано) до 3 балів (ні погано, ні добре), переважала оцінка 2 бали (погано)..

Згідно опитувальника якості життя при хронічних захворюваннях печінки CLDQ достовірна різниця між групами вагітних з гепатитом В залежно від наявності акушерських і перинатальних ускладнень встановлена за двома доменами, а саме абдомінальні симптоми, такі як біль у животі, здуття, дискомфорт ($4,18 \pm 0,33$ проти $5,19 \pm 0,24$ балу відповідно, $p < 0,05$) та тривожні почуття, обумовлені занепокоєнням щодо можливого погіршення стану, пов'язаного з гепатитом та тим як це відобразиться на повсякденному житті, родині (оцінка $3,41 \pm 0,21$ проти $4,35 \pm 0,36$ балу, $p < 0,05$).

За шкалою HADS пацієток з вірусним гепатитом В достовірно частіше діагностується тривога (43,0 %) та депресія (29,2 %), причому у 8,1 % та 5,3 % - у клінічно вираженій формі. При акушерських і перинатальних ускладненнях значно частіше відмічається тривога (60,5 %, зокрема у 15,8 %

- клінічно виражена. У пацієток 44,8 % діагностують депресію, причому у 5,3 % - клінічно виражену.

Розрахунок відношення шансів (ВШ) дозволив виділити серед 42 можливих факторів ризику розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ВГВ, відібраних на основі проведених комплексних досліджень, 17 найбільш значимих, (рівень ВШ 3,5 і вище). За експертною оцінкою кожному показнику призначена відповідна кількість балів, що дозволяє підрахувавши сумарну оцінку при перевищенні 6 балів відносити пацієтку до групи підвищеного акушерсько-перинатального ризику.

На основі проведених досліджень у жінок з ВГВ запропоновано диференційовану тактику ведення цього контингенту вагітних на преконцепційному етапі та при вагітності, що включає проведення додаткових обстежень, оцінку ЯЖ та психоемоційного стану, рекомендації по здоровому способу життя, консультування психологом та психокорекція. До терапевтичного комплексу включено глутамат аргініну, сполуку магнію з вітаміном В6 та пероральні та вагінальні пробіотики.

Проведена перевірка ефективності рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу, продемонструвала позитивний вплив на загальний стан та самопочуття жінки, покращення мікробіоцинозу піхви та кишківника, стану системи гемостазу та ендотелію судин, підвищення якості життя пацієток, зниження рівня тривоги та депресії, що у сукупності дозволило знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень (плацентарної недостатності, дистресу плода та ЗРП, передчасних пологів, крововтрати в пологах, асфіксії та порушень адаптації у новонародженого).

Ключові слова: вагітність, вірусний гепатит В, фактори ризику, акушерські та перинатальні ускладнення, плацента, плацентарна дисфункція, внутрішньоутробна інфекція, переривання вагітності, репродуктивне здоров'я, патогени, діагностика, профілактика, кровотеча, вагінальна мікробіота.

ANNOTATION

Yu. S. Mudra. Optimizing of the pregnancy management system in hepatitis B by improving diagnosis and treatment. Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

PhD degree dissertation in the field of study 22 Healthcare by Program Subject Area 222 Medicine (14.01.01 Obstetrics and Gynecology). Kyiv: Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine; 2023.

The dissertation is devoted to improving the optimization of the pregnancy management system in hepatitis B by enhancing diagnosis and treatment with the aim of reducing the frequency of obstetric and perinatal complications in this category of patients.

During the study, 86 pregnant women with hepatitis B were comprehensively examined (main group). 50 healthy pregnant women were included in the control observation group.

Pregnant women with hepatitis B demonstrate a higher frequency of negative socio-medical factors: harmful habits, an unhealthy lifestyle (25.8% non-compliance with the daily regimen, 23.3% insufficient physical activity), 23.3% increase in body weight and/or obesity with unbalanced nutrition in 19.8%, 4.6% contact with toxic substances, 19.8% chronic somatic pathology (cardiovascular or endocrine disorders, gastrointestinal tract dysfunction), which burdened the condition of a quarter of the women in the main group, and 25.8% experienced excessive stress in the family or at work.

In the vast majority (67.4%) of pregnant women with viral hepatitis B, the diagnosed phase is inactive carriage, while 27.9% are in the replicative phase (HBeAg-positive or HBeAg-negative chronic hepatitis B).

Specific clinical manifestations of hepatitis were not observed in the examined pregnant women. However, 66.3% of pregnant women with viral hepatitis B expressed individual complaints about their well-being, which are non-specific and can be related to pregnancy-related conditions. Most commonly, women with viral hepatitis B complained of increased fatigue (37.2%) and

occasional nausea (34.9%), decreased appetite (22.1%), and discomfort in the right hypochondrium (17.4%).

Ultrasound examination revealed hepatomegaly in 15.1% of patients, indistinctness of the liver's vascular pattern in 27.9%, and signs of intrahepatic cholestasis in 30.2%. Changes in laboratory indicators typical of liver dysfunction in viral hepatitis were also noted: a significant increase in transaminase levels with a decrease in the de Ritis coefficient, an increase in alkaline phosphatase, glutamyl transpeptidase, cholesterol, and triglycerides. Relative thrombocytopenia was identified (platelet count in women with viral hepatitis B was $208.2 \pm 15.4 \times 10^9/L$ compared to $245.6 \pm 12.0 \times 10^9/L$ in healthy pregnant women, $p < 0.05$) alongside a decrease in fibrinogen levels (3.9 ± 0.24 compared to 2.6 ± 0.20 g/L, $p < 0.05$).

Generalized results of laboratory and instrumental indicators of the course of viral hepatitis B indicate that the most frequently observed indicator (17.4%) was "APRI in the range of 0.7-1" (fibrosis stages F1-F3), followed by "hepatomegaly" with a frequency of 15.1%, viral load exceeding 10^5 copies/mL at 10.5%, and with the lowest frequency (5.8%) was "ALT elevation by 1.5 times and higher."

The study of the state of the biocenosis showed that more than half (66.3%) of women in the main group had an inflammatory process caused by pathogenic and conditionally pathogenic microorganisms. Bacterial vaginosis diagnosis according to the Nugent method in women with viral hepatitis B was 1.5 times more frequent (27.9%).

Pregnancy in women with viral hepatitis B is most often complicated by early gestosis (30.2%), a threat of pregnancy loss (29.1%), placental dysfunction (31.4%), gestational diabetes (17.4%), anemia in the first and second halves of pregnancy (26.7% and 29.1%), fetal distress (26.7%), fetal growth restriction (14.1%), polyhydramnios (17.4%), and miscarriages (2.3%). Caesarean section was performed in 20.9% of patients, 16.3% had preterm labor, fetal distress during labor was observed in 18.6%, excessive blood loss in 15.1%. Birth asphyxia was noted in 26.7 children, with 2.3% severe asphyxia. In 19.7% of children, birth weight was reduced, 11.6% had hypotrophy, 8.1% showed signs of intrauterine

infection, and 18.6% had various maladaptation syndromes. In 2.3% of children born to mothers with hepatitis in the replication phase with high viral load, intrauterine infection with hepatitis B virus was diagnosed.

According to the research results, 44.2% of pregnant women with viral hepatitis B experience obstetric and perinatal complications. To determine the risk factors for these complications, the analysis was conducted in two subgroups of the main group: 38 women with obstetric and perinatal complications (group HBV1) and 48 pregnant women without significant gestational complications (group HBV2).

Pregnant women with viral hepatitis B are characterized by an unstable balance in the hemostasis system. In the vascular-platelet link of the hemostasis system, a relatively decreased number of platelets is observed against the background of increased aggregation properties and a high content of von Willebrand factor. Changes in the coagulation link include a decrease in fibrinogen levels with some decrease in PTI, shortened recalcification time, decreased INR, and prolonged APTT.

The unstable balance of the hemostasis system in viral hepatitis B in pregnant women is easily disrupted by external and internal negative factors, as is the case with obstetric and perinatal complications. Relative thrombocytopenia is accompanied by a certain increase in anisocytosis indices and a significant increase in platelet aggregation properties, reflecting the prothrombotic direction of changes in the hemostasis system, confirmed by an increase in the D-dimer level. Endothelial dysfunction (decreased nitric oxide concentration with an increase in endothelin-1) is a marker of this pathogenesis.

According to the main socio-demographic indicators, women with obstetric and perinatal complications have a significantly higher percentage with below-average income (44.7%), only half of the patients are married, and one-fifth (21.1%) are divorced.

A survey of patients using the WHOQOL-BREF quality of life questionnaire recommended by the WHO revealed a significantly reduced quality of life in the

physical health domain by 27.5% (domain D1). Self-assessment of the quality of life and satisfaction with health are also significantly reduced.

In pregnant women with viral hepatitis and obstetric and perinatal complications, the quality of life of patients is significantly reduced in all areas except the environmental domain. These patients rate the physical health domain the lowest (a decrease in the rating by 40%). In the domains of mental health and social relationships (domains D2 and D3), the rating is reduced by 23.6 and 28.7%, respectively. Self-assessment of both the quality of life and satisfaction with health is significantly reduced: all ratings ranged from 1 point (very poor) to 3 points (neither poor nor good), with a predominance of a rating of 2 points (poor).

According to the CLDQ quality of life questionnaire for chronic liver diseases, a significant difference between groups of pregnant women with hepatitis B depending on the presence of obstetric and perinatal complications was established for two domains: abdominal symptoms such as abdominal pain, bloating, discomfort (4.18 ± 0.33 versus 5.19 ± 0.24 points, respectively, $p < 0.05$), and anxious feelings related to concerns about possible deterioration of the condition associated with hepatitis and how it will affect everyday life, family (rating 3.41 ± 0.21 versus 4.35 ± 0.36 points, $p < 0.05$).

According to the HADS scale, anxiety (43.0%) and depression (29.2%) are significantly more diagnosed in patients with viral hepatitis B, with 8.1% and 5.3%, respectively, in clinically pronounced forms. In cases of obstetric and perinatal complications, anxiety is much more often noted (60.5%, with 15.8% clinically pronounced). Depression is diagnosed in 44.8% of patients, with 5.3% in clinically pronounced form.

The odds ratio (OR) calculation allowed identifying 17 of the 42 possible risk factors for the development of obstetric and perinatal complications in women with viral hepatitis B, selected based on comprehensive studies, as the most significant (OR level 3.5 and above). Each indicator was assigned a certain number

of points by expert assessment, allowing, with a total score exceeding 6 points, to classify the patient as a high-risk obstetric-perinatal group.

Based on the conducted research, a differentiated management strategy for this group of pregnant women at the preconception stage and during pregnancy is proposed. This includes additional examinations, assessment of reproductive health and emotional state, recommendations for a healthy lifestyle, psychological counseling, and psychocorrection. The therapeutic complex includes arginine glutamate, a magnesium compound with vitamin B6, and oral and vaginal probiotics.

The effectiveness of the recommended therapeutic and prophylactic complex, demonstrated a positive impact on the overall condition and well-being of women, improvement of the vaginal and intestinal microbiota, the state of the hemostasis system and vascular endothelium, an increase in the quality of life of patients, a reduction in the level of anxiety and depression. This, in combination, resulted in a decrease in the frequency of obstetric and perinatal complications (placental insufficiency, fetal distress and IUGR, premature births, bleeding in labor, asphyxia, and newborn adaptation disorders).

Key words: pregnancy, viral hepatitis B, risk factors, obstetric and perinatal complications, placenta, placental dysfunction, intrauterine infection, abortion, reproductive health, pathogens, diagnosis, prevention, hemorrhage, vaginal microbiota.

Список опублікованих праць за темою дисертації

1. Мудра Ю. С., Савченко С. Є. Особливості перебігу вагітності при вірусному гепатиті В. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2022. 2 (50): 72-79. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*
2. Мудра Ю.С. Якість життя та психоемоційний стан вагітних із вірусним гепатитом В. Український журнал Здоров'я жінки, 2023. 2(165): 22-27. <https://doi.org/10.15574/HW.2023.165.22>
3. Жданович О. І., Савченко С. Є., Мудра Ю. С., Коломійченко Т. В. Судинні фактори та їхня роль у розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з вірусним гепатитом В Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 69-75; doi 10.15574/PP.2023.93.69 *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*
4. Мудра Ю.С., Мудрий С.І. Оптимізація тактики ведення вагітності при гепатиті В Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2023. 1 (51): 67-74. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*

ЗМІСТ

| | |
|---|-----|
| Перелік скорочень, умовних позначень, символів, одиниць та термінів | 14 |
| Вступ..... | 15 |
| Розділ 1 Сучасні погляди на проблему ведення вагітності при гепатиті В (огляд літератури) | 21 |
| 1.1. Особливості перебігу вагітності і перинатальні наслідки при гепатиті В у матері | |
| 1.2. Сучасні підходи до ведення вагітності у хворих на вірусний гепатит В | 33 |
| Розділ 2 Матеріали і методи дослідження | 48 |
| Розділ 3 Перебіг вагітності у жінок з вірусним гепатитом В | 62 |
| Розділ 4 Стан судинної регуляції у вагітних з вірусним гепатитом В | 84 |
| Розділ 5 Якість життя та психоемоційний стан вагітних з вірусним гепатитом В | 95 |
| Розділ 6 Комплекс організаційно-лікувальних заходів для вагітних з вірусним гепатитом В | 109 |
| Розділ 7. Аналіз і узагальнення результатів дослідження | 134 |
| Висновки | 159 |
| Практичні рекомендації | 162 |
| Список використаних джерел | 163 |
| Додатки | 182 |

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

| | |
|-------------|---|
| АлАТ (ALT) | – аланінамінотрансфераза |
| АсАТ (AST) | – аспартатамінотрансфераза |
| ВГ | – вірусний гепатит |
| ВГВ | – вірусний гепатит В |
| ВУІ | – внутрішньоутробного інфікування |
| ВШ | – відношення шансів |
| ГРВІ | – гостра респіраторно-вірусна інфекція |
| ДІ | – довірчий інтервал |
| ДНК | – дезоксирибонуклеїнова кислота |
| Ет-1 | – ендотелін-1 |
| ЗРП | – затримка росту плода |
| УЗД | – ультразвукове дослідження |
| ШКТ | – шлунково-кишковий тракт |
| ЯЖ | – якість життя |
| CLDQ | – опитувальник ЯЖ при хронічних захворюваннях печінки (Chronic Liver Disease Questionnaire) |
| HADS | – госпітальна шкала тривоги і депресії (The Hospital Anxiety and Depression Scale) |
| HBeAg | – е антиген гепатита В |
| HBIG | – імуноглобуліном проти гепатиту В |
| HBsAg | – поверхневий антиген вірусу гепатиту В |
| HBV | – вірус гепатиту В |
| n | – кількість обстежених |
| NO | – оксид азоту |
| WHOQOL–BREF | – скорочений опитувальник якості життя, рекомендований ВООЗ |

ВСТУП

Актуальність теми.

Поширеність інфекції вірусу гепатиту В різна у географічних регіонах. Майже половина населення світу мешкає в районах високої ендемічності. Близько двох мільярдів людей було інфіковано, і наразі діагноз хронічного вірусного гепатиту В встановлено у близько 240 мільйонів людей по всьому світу. З них у 20–30 % розвиваються ускладнення, включаючи цироз печінки чи гепатоцелюлярну карциному, від чого щорічно помирають приблизно 650000 людей [47].

Частота хронізації інфекції вірусу гепатиту В обернено пропорційна часу, коли вірус був набутий. За відсутності пост-експозиційних профілактичних заходів, якщо інфікування відбулося у періоді новонародженості або раніше, вірогідність розвитку хронічної інфекції сягає 90 %. Хронічна інфекція зустрічається у 20–60 % випадків, якщо інфікування відбувається у віці до п'яти років, а у дорослому віці не перевищує 5 % [108].

Контагіозність вірусу гепатиту В у 100 разів більша, ніж вірусу імунodefіциту людини за умови гемоконтактного розповсюдження. Ризик інфікування вірусом гепатиту В варіює від 1–6 % (за HBsAg-позитивного, HBeAg-негативного випадку) до 22–40 % (за HBsAg-позитивного, HBeAg-позитивного варіанту). Шляхи передачі інфекції включають черезшкірний, через слизові оболонки з інфікованою кров'ю, і меншою мірою — іншими рідинами організму. Вірус може вижити протягом близько семи днів у навколишньому середовищі. Вертикальна передача (від матері до дитини) — поширений шлях передачі вірусу. З горизонтальною передачею (тобто від дитини до дитини) в ранньому дитячому віці асоційовано більшість випадків хронічного вірусного гепатиту В у областях з проміжним рівнем поширеності [42, 47, 93].

В даний час немає остаточно ефективного лікування інфекції, викликаной вірусом гепатиту В і метою лікування є зменшення гістологічного

пошкодження гепатоцитів шляхом досягнення стійкого придушення реплікації вірусів і, таким чином, запобігання прогресуванню цирозу печінки, кінцевої стадії захворювання печінки, гепатоцелюлярної карциноми тощо [121]. Нині найбільш ефективною стратегією зменшення захворюваності та смертності, пов'язаних із цією інфекцією, є профілактика шляхом імунізації. Імунізація новонароджених дітей значно знизилася рівень передачі, проте, програми імунізації існують лише кілька десятиліть і захисний ефект буде визнаний лише згодом [120, 124].

Висока частота захворюваності і летальності серед доношених і передчасно народжених дітей доводить, що існуючі способи ранньої діагностики та лікування не є достатньо досконалими і ефективними, доказові критерії ведення вагітності та розродження серед жінок, інфікованих вірусом гепатиту В, відсутні [98].

Отже, аналіз літературних даних з результатами сучасних досліджень у галузі акушерства та гінекології дозволяє зробити висновок про чималу медичну, соціальну та економічну актуальність оптимізації системи ведення вагітності при гепатиті В з урахуванням множинних аспектів та характеристик інфекційного процесу і його маркерів із розробкою засобів діагностики, комплексного лікування, і прогнозування ризику з відповідною стратифікацією даного контингенту.

Мета дослідження – зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень при вірусному гепатиті В шляхом оптимізації тактики ведення вагітності таких жінок на основі корекції виявлених порушень гомеостазу.

Завдання:

1. Визначити медико-соціальні характеристики, особливості перебігу основного захворювання, вагітності та пологів, стану новонародженого при вірусному гепатиті В у жінки.
2. Оцінити стан системи гемостазу та ендотеліальної функції у вагітних з вірусним гепатитом В.

3. Провести аналіз якості життя та психо-емоціональні особливостей у вагітних з вірусним гепатитом В.
4. Виділити фактори ризику акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з вірусним гепатитом В.
5. Розробити оптимізований комплекс лікувально-профілактичних заходів для зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень при вірусному гепатиті В, оцінити його ефективність.

Об'єкт дослідження – вагітність при гепатиті В.

Предмет дослідження – перебіг гепатиту В при вагітності, акушерські і перинатальні ускладнення, стан системи гемостазу та ендотеліальної функції, якість життя, психосоматичні особливості вагітних з гепатитом В, фактори ризику, лікувально-профілактичні заходи.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні, лабораторні, цитологічні, бактеріологічні, гемостазіологічні, біохімічні, імуноферментні, анкетування (оцінка якості життя, тривоги, депресії), статистичні.

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

Дослідження, результати яких наведено в дисертації, є фрагментом комплексної НДР «Зниження частоти великих акушерських синдромів при вагітності високого ризику з позицій єдиного генезу шляхом впровадження патогенетично спрямованого комплексу профілактики та лікування» (№ державної реєстрації 0118U001138), що виконувалась відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри акушерства, гінекології і репродуктології НУОЗ імені П.Л. Шупика.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше встановлено частоту акушерських і перинатальних ускладнень при гепатиті В, яка склала 44,2 % (плацентарна дисфункція, загроза переривання вагітності, анемія, дистрес плода, передчасні пологи).

Оновлено уявлення про патогенез акушерських і перинатальних ускладнень при гепатиті В, які асоціюються з негативними медико-соціальними факторами (нездоровий спосіб життя, ожиріння, хронічна

соматична патологія, надмірні стреси), гіршими показниками перебігу гепатиту.

Показано, що система гемостазу у вагітних з гепатитом В перебуває у стані нестійкої рівноваги, порушення якої у протромботичний бік (при відносній тромбоцитопенії зростання агрегаційних властивостей тромбоцитів та вмісту D-димеру) є однією з ланок патогенезу акушерських і перинатальних ускладнень. Провідною ланкою таких розладів є виявлена ендотеліальна дисфункція (підвищення концентрації фактора фон Вілебранда, знижена концентрація оксиду азоту при підвищенні вмісту ендотеліну-1).

Вперше показана роль порушень якості життя та психосоматичних розладів (тривога та депресія) у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень при гепатиті В.

Запроновані нові фактори ризику та новий спосіб віднесення вагітних з гепатитом В у групу ризику акушерських і перинатальних ускладнень.

Оновлено тактику ведення пацієнток з гепатитом В на прекоцепційному етапі та при вагітності, що включає проведення додаткових обстежень, оцінку якості життя та психоемоційного стану, психокорекція, медикаментозну терапію.

Практичне значення одержаних результатів.

Для впровадження в акушерсько-гінекологічну практику запропоновано новий алгоритм прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ВГВ на основі підрахунку балів 17 факторів ризику (при перевищенні 6 балів підвищений ризик) та нову диференційовану тактику ведення вагітних жінок з ВГВ на прекоцепційному етапі та при вагітності, що включає проведення додаткових обстежень, оцінку ЯЖ та психоемоційного стану, рекомендації по здоровому способу життя, консультування психологом та психокорекція. До терапевтичного комплексу включено глутамат аргініну, сполуку магнію з вітаміном В6.

Особистий внесок здобувача.

Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням здобувача під керівництвом доктора медичних наук, професора кафедри акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України Сергія Євгенійовича Савченка. Спільно з науковим керівником обрано основний напрям дослідження, сформульовано його мету і завдання, визначено відповідні методи та критерії оцінки одержаних результатів. Автором самостійно проведено проспективний аналіз з комплексним обстеженням 136 вагітних: основна група – 86 вагітних жінок з ВГВ, контрольну групу склали 50 вагітних жінок без гепатиту. Усі лабораторні та клініко-інструментальні дослідження проведені особисто дисертантом або за його безпосередньої участі. Автором самостійно визначені фактори ризику та розроблено алгоритм прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень при ВГВ та проведена перевірка його точності, чутливості та специфічності. Дисертантка самостійно розробила оптимізовану тактику лікування ведення вагітності при гепатиті В, впровадил її у практику та провела перевірку ефективності. Усі проведені за безпосередньої участі автора роботи. Частина статей написана у співавторстві зі співробітниками кафедри, проте дисертанту належить основна ідея, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку. Отже, внесок здобувача у виконання роботи та отримання наукових результатів є основним.

Апробація результатів роботи

Основні положення роботи представлені і обговорювалися на наступних наукових форумах: XV з'їзд акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (21-22 жовтня 2021 р., Київ), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27-28 жовтня 2022 р., Київ).

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 4 наукових роботи, з яких 3 – статтів наукових виданнях, рекомендованих МОН України, зокрема1 у виданні, включеному до міжнародної наукометричної бази Scopus.

Обсяг і структура дисертації.

Дисертація викладена на 183 сторінках тексту і складається з вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який включає 187 посилань і займає 19 сторінок. Робота ілюстрована 32 таблицями, 18 рисунками, які займають 6 сторінок.

РОЗДІЛ 1

**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОБЛЕМУ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ
ПРИ ГЕПАТИТІ В (огляд літератури)**

1.1. Особливості перебігу вагітності і перинатальні наслідки при гепатиті В у матері

Інфекція, спричинена вірусом гепатиту В (HBV), є поширеною у всьому світі. Незважаючи на високу ефективність превентивних заходів, приблизно 2 млрд. осіб у світі уражені HBV, серед них 250 млн. — хронічні носії HBV, які є постійним джерелом поширення інфекції, включаючи 65 млн. жінок репродуктивного віку [170]; 50 млн. жителів планети щорічно інфікуються HBV і близько 1 млн. помирають від наслідків хронічної HBV-інфекції [93, 145]. Прогресування захворювання до цирозу, печінкової недостатності або гепатоцелюлярної карциноми спостерігається у 15-40 % інфікованих [82].

За оцінками Європейського центру з профілактики та контролю захворювань (European Centre for Disease Prevention and Control), 4,7 млн європейців живуть з хронічним гепатитом В [31]. В Україні вірусні гепатити (ВГ) домінують у структурі інфекційної патології, а рівень захворюваності на вірусний гепатит В залишається дуже високим. Серед загальної кількості вірусних гепатитів (ВГ) питома вага вірусного гепатиту В становить 11,5 % [3]. Водночас, за розрахунками спеціалістів, дійсна кількість захворювань на гепатит В у 5-6 разів перевищує дані офіційної статистики, а кількість носіїв HBV перевищує 1 млн. осіб [18]. У 2015 р. в Україні народилося 411,8 тис. дітей [150]. З урахуванням показника поширеності ВГ серед вагітних (1,1 % інфіковані вірусом гепатиту В і 3,1 % - вірусом гепатиту С) теоретично вірусами гепатиту В і С могли бути інфіковані 17 295 новонароджених. При цьому ймовірність розвитку хронічних форм інфекції при перинатальному інфікуванні перевищує 90 % [4].

Так, стверджує J. Thuener (2017), підвищений ризик розвитку хронічного захворювання мають пацієнти, якщо вони були інфіковані у більш молодому віці: більшість хворих на гепатит В отримала інфекцію або перинатально, або у ранньому дитинстві. Рутинна вакцинація та універсальний скринінг вагітних зменшили ризик передачі HBV від матері до дитини, проте значна поширеність парентеральних вірусних гепатитів, загальна сприйнятливність, висока частота хронізації, тяжкість перебігу, залучення до епідемічного процесу осіб, ведучих найбільш активний спосіб життя, і працездатного населення, різноманіття клінічних форм, та ймовірність несприятливих наслідків захворювання визначає епідеміологічну і медико-соціальну значущість цих інфекцій [151].

ВГ є інфекційним захворюванням, що викликається вірусами гепатиту і вражає переважно печінку хворого [108], водночас, на думку деяких авторів, ВГ є системним захворюванням, що призводить до змін стану багатьох органів і систем організму людини [38, 164].

Однією з епідеміологічних особливостей інфекції, викликаної HBV, є той факт, що HBV найчастіше інфікує осіб, що відносяться до кількох, схожих за складом, груп населення – груп з високим ризиком інфікування [20]. Враховуючи здатність HBV поширюватися як контактним, так і парентеральним (гемоконтактним) шляхом, умовно виділено два типи таких груп. Особи з груп ризику 1 типу інфікуються за контактним механізмом, що забезпечує проникнення HBV в організм статевим, перинатальним або галактогенним шляхом. Особи з груп ризику 2 типу інфікуються за рахунок парентерального механізму, при якому HBV потрапляє в організм будь-якими артифіціальними (пов'язаними з діяльністю людини) шляхами передачі [14]. Важливо, що у віковій структурі хворих на хронічний гепатит В переважають особи репродуктивного віку, що сприяє активізації статевого шляху передачі HBV, росту інфікованості вагітних, більш інтенсивному перинатальному зараженню новонароджених [65].

HBV залишається важливою проблемою охорони здоров'я в усьому світі, оскільки майже третина населення світу має серологічні маркери контакту з вірусом. У зонах високої ендемічності передача HBV від матері до дитини є основною модальністю поширення інфекції [107]. С. Leeper та А. Lutzkanin (2018) стверджують, що збудників ВГ віднесено до можливих етіологічних факторів материнсько-плодової інфекції, що позначаються літерою «О» (others – інші) в аббревіатурі TORCH [100].

В останні роки частота ВГ у вагітних зростає, що робить цю проблему екстраординарною, набуваючою масштаби «епідемії». При цьому, якщо при постановці діагнозу питань майже не виникає, багато проблем пов'язано з інтерпретацією результатів лабораторних тестів, впливом вагітності на прогресування хвороби та методами специфічного лікування та їх ефективністю безпекою як для матері, так і для дитини, а також годуванням груддю [28]. Серед остаточно невирішених питань – відсутність цілісної стратегії лікування та спостереження за матерями та новонародженими; невизначений ризик післяпологової активації HBV; відсутність порівняльної оцінки використання різних противірусних препаратів під час вагітності та припинення лікування. При цьому, профілактика перинатальної передачі, що є причиною більшості випадків хронічної HBV-інфекції в світі, є важливою складовою глобальних зусиль щодо зменшення навантаження на хронічний гепатит В [162].

Поширеність інфікування HBV серед вагітних варіює від 1,5 до 10 %. Основну частину в структурі захворюваності представляють хронічні форми – 91,0 %, гострі форми складають лише 9 % [158]. Відомо, що якщо гострі вірусні інфекції призводять до невиношування вагітності та народження дітей з порушенням розвитку, то хронічні форми, що на тлі гестаційної імуносупресії часто прогресують, супроводжуються різними формами патології вагітності [7, 16]. При цьому, ризик вертикальної передачі HBV вищий у вагітних з гострим інфікуванням, ніж при хронічній формі [47].

Незважаючи на значний прогрес у вивченні HBV, в наш час залишаються дискусійними більшість питань про вплив HBV на перебіг вагітності. При цьому, проблема HBV у вагітних набуває особливого значення через негативний вплив не тільки на організм жінки, але й на плід та новонародженого [74].

Фахівці підкреслюють, що при парентеральному інфікуванні у внутрішнє середовище організму потрапляє значно більша «доза» вірусів, ніж при контактному інфікуванні, що призводить до скорочення інкубаційного періоду гепатиту В [24]. Це пов'язано з тим, що частина інкубаційного періоду при контактному інфікуванні необхідна для подолання вірусами тканинних і лімфоїдних бар'єрів, при парентеральному інфікуванні ці бар'єри «вимикаються» з числа факторів, що залучені у забезпечення противірусної резистентності організму [1].

Жінкам з HBV-інфекцією, які не досягли стадії цирозу, а також за відсутності ознак активного запального процесу в печінці чи холестазу, вагітність не протипоказана і не впливає негативно на перебіг хронічного гепатиту В [87]. Водночас, дослідження перебігу HBV-інфекції у вагітних та її вплив на вагітність необхідні для оптимізації тактики їх ведення [180].

Встановлено, що за наявності однакових умов для зараження в осередках інфекції вагітні захворюють на ВГ в 5 разів частіше, ніж не вагітні, що пояснюють наявністю фізіологічного імунодефіциту, високою сприйнятливістю організму вагітних до вірусів ВГ внаслідок зміни функції печінки, послаблення імунної відповіді організму [23]. Відомо, що статеві гормони, такі як естроген і прогестерон, збільшуються прогресивно під час вагітності, що впливає на метаболічну, синтетичну та видільну функції печінки [160]. Також, під час вагітності спостерігається кілька модифікацій в імунній системі матері, а саме: зміна балансу Th1-Th2 у бік переважання Th2-відповіді, збільшення кількості регуляторних Т-клітин тощо, що сприяє зниженню імунної відповіді проти HBV. Метою цих модифікацій є запобігання відторгненню плода, який частково є аlogenним для імунної

системи матері. Імунні зміни призводять до збільшення ДНК HBV і зниження рівнів амінотрансфераз. Після пологів імунна система матері відновлюється і викликає протилежні ефекти; саме в цьому періоді спостерігається значне збільшення рівня аланін-амінотрансферази (ALT) та зменшення ДНК HBV [146]. Н. Н. Тап та співавт. (2008) спостерігали (n=35) збільшення рівня ALT у 6 % жінок під час вагітності та у 10 % – протягом перших трьох післяпологових місяців. Спалах гепатиту відбувався, як правило, безсимптомно, але у однієї пацієнтки розвинулася печінкова декомпенсація. Автори стверджують, що рівні ALT підвищуються у кінці III триместру або на початку післяпологового періоду [142]. Водночас, С. Y. Chang та співавт. (2016) збільшення рівня ALT у 50 % випадків спостерігали в II триместрі або раніше. Клінічні параметри, такі як ДНК HBV, ALT, вік, HBeAg-позитивність, паритет, не були визначені як предиктори спалаху гепатиту у вагітних. Збільшення ДНК HBV спостерігали у 9 % жінок під час вагітності та у 4 % жінок у післяпологовому періоді. Підвищення ALT зафіксоване у 6 % жінок під час вагітності та у 10 % жінок протягом перших 3 місяців після пологів. Автори стверджують, що активація захворювання у жінок, хворих на хронічний гепатит В, може відбуватися під час вагітності та у ранньому післяпологовому періоді, є непередбачуваною і може бути значною. Отже, жінки з HBV мають бути ретельно обстежені під час вагітності та у ранньому післяпологовому періоді [49]. Адекватна діагностика ВГ має велике значення, оскільки підозра на гепатит виникає в пологових будинках в 1,2 % випадків [23].

У вагітних перебіг ВГ є тяжчим, і вагітних з цим захворюванням відносять до групи підвищеного ризику, оскільки гестація у цього контингенту жінок супроводжується великою частотою ускладнень. Тяжкі форми гепатиту у вагітних, особливо на пізніх строках, характеризуються наростанням тяжкості до 4-6 дня жовтяничного періоду, що зумовлено інтоксикацією організму, гемоглобінурією, пов'язаною з гемолізом еритроцитів, геморагічним синдромом, підвищеною крововтратою в пологах,

розвитком гострої печінкової недостатності, що супроводжується комою і енцефалопатією [19].

Показано, що інфікування HBV призводить до ризику формуванням запального процесу плодового яйця, а також загрози її переривання, що спостерігається у кожній п'ятій жінки, незалежно від терміну вагітності [7]. Загострення HBV-інфекції у вагітних частіше відбувається в I (31,8 %) і III триместрах (45,5 %). Зі збільшенням терміну гестації у 82,4 % пацієнок відмічено погіршення функції печінки з підвищенням рівня трансаміназ. Вагітність при ВГ найчастіше ускладнюється розвитком анемії (58,2 %), фетоплацентарної недостатності (47,3 %), загрозою переривання вагітності (41,8 %), передчасними пологам (18,2 %) В пологах зростає частота аномалій пологової діяльності (до 29,1 %) і кровотеч в ранньому післяпологовому періоді (до 10,9 %) [9].

Як стверджує М. М. Jonas [90], у більшості випадків перебіг гострої або хронічної HBV-інфекції під час вагітності подібний до перебігу гепатиту В у загальній популяції: HBV-інфекція не збільшує показник смертності та не має тератогенного ефекту. Проте, при гострій інфекції спостерігається більш висока частота малої ваги дитини при народженні та недоношеності, тоді як гестаційний цукровий діабет (ЦД), кровотечі та передчасні пологи частіше зустрічаються при хронічній материнській HBV-інфекції. Гостру інфекцію необхідно диференціювати від інших гострих захворювань печінки, які виникають під час вагітності (наприклад, внутрішньопечінковий холестаза). Результати популяційних досліджень свідчать, що підвищений ризик передчасних пологів (11,5 і 7,9 %), вага плода менше 2500 г (10,4 і 7,8 %), передчасний розрив плодових оболонок (8,9 і 6,9 %), гестаційний ЦД (13,2 і 8,8 %) і вроджені аномалії (7,2 і 5,1 %), несприятливі неврологічні наслідки (7,2 і 5,0 %) асоційовані з інфікуванням матері HBV або HCV, відповідно [37, 58, 127]. При наростанні гепатодисфункції вагітної погіршується внутрішньоутробний стан плоду. При «тяжкій» гепатодисфункції гемодинамічні порушення в артерії пуповини виявлені в 33 % спостережень,

гемодинамічні порушення в артерії пуповини у поєднанні з порушеннями кровотоку в маткових артеріях – в 26 %, хронічна гіпоксія плоду – в 62 %, що потребувало дострокового розродження. При «абсолютній» гепатодисфункції в 100 % спостережень діагностували критичний стан плода (відсутність діастолічного компонента кровотоку в артерії пуповини, централізація кровотоку в поєднанні з порушеннями кровотоку в маткових артеріях, синдром затримки розвитку плода 3 ст. і ознаки гіпоксії плода) [21].

Пацієнтки з розвиненим цирозом печінки внаслідок HBV-інфекції зазвичай схильні до аменореї та є безплідними через гіпоталамо-гіпофізарну дисфункцію [167]. За деякими даними, вагітність у жінок з цирозом печінки оцінюється як 45 випадків на 100 000 жінок репродуктивного віку [105, 154]. Успішне завершення вагітності в осіб з добре компенсованою хворобою можливе, але наявність цирозу може призвести до розвитку важких ускладнень вагітності. При цьому, негативні материнські та фетальні наслідки виникають приблизно в 50 % випадків, із збільшеним ризиком втрати плода. Так, ймовірність абортів і передчасних пологів досягає 30-40 проти 15-20 % і 25 проти 12,8 % у загальній популяції, відповідно. Перинатальна смертність у жінок з цирозом печінки більше популяційної в 16 разів (18 проти 1,08 %) [4]. Основним ризиком для матері є розрив варикозно розширених вен стравоходу і, як наслідок, кровотечі (20-25 %), особливо у II триместрі або під час пологів. Інші ризики включають печінкову декомпенсацію, жовтяницю і розрив аневризми селезінки [78, 153]. Якщо діагноз портальної гіпертензії встановлено до вагітності, ризик кровотечі складає 50 %, збільшуючись до 78 %, якщо існує варикозне розширення вен стравоходу. Летальність від кровотечі оцінюється в 18-50 % [27]. Ризик розвитку і розриву аневризми селезінки відносно невеликий – 2,5 %, але летальність при цьому досягає 75-80 %. У переважаючій більшості випадків (до 75 %) розривши аневризму селезінки спостерігаються в III триместрі вагітності та в пуерперіумі [119].

Внутрішньоутробне інфікування HBV представляє особливу небезпеку внаслідок виникнення уражень внутрішніх органів плода і новонародженого. За даними T. Kushner та M. Sarkar (2016), акушерська патологія найчастіше проявляється гестозами, спонтанними викиднями, загрозою переривання вагітності та передчасних пологів, фетоплацентарною недостатністю, передчасним відшаруванням плаценти, гіпоксією і гіпотрофією новонароджених, мертвонародженням. Діти народжуються з дефіцитом ваги, недоношеними, часто в стані асфіксії, з неврологічною симптоматикою, мають нижчі показники фізичного розвитку, психомоторні порушення, розумову відсталість, підвищену захворюваність у порівнянні з неінфікованими дітьми [98]. Гіпоксичні ураження нервової системи (38,2 %, у 4,8 рази частіше, ніж при фізіологічній вагітності), хронічна внутрішньоутробна гіпоксія (20 %, в 2,5 рази частіше), незрілість (27,3 %, в 4,5 рази частіше), асфіксія (21,8 %, в 5,5 рази частіше), синдром затримка внутрішньоутробного розвитку плода (12,7 %, в 6 разів частіше) є найбільш частими ускладненнями з боку плода і новонародженого при ВГ у матері [9].

Мета дослідження Y. Sasagawa та співавт. (2019) полягала в оцінці ефекту материнського скринінгу на HBV та перинатальної програми профілактики передачі від матері до дитини, а також виявлення клінічних характеристик, пов'язаних із загостренням гепатиту В під час вагітності [128]. Дослідження включило 3796 вагітних та їх новонароджених. У I триместрі вагітні жінки пройшли універсальний скринінг на поверхневий антиген вірусу гепатиту В (HBsAg). Якщо тест на HBsAg був позитивним, визначали аланінтрансамінази (AST), ALT та ДНК HBV. Всі новонароджені від HBsAg-позитивних жінок, отримували імунопрофілактику імуноглобуліном проти гепатиту В (HBIG) та вакцину проти гепатиту В на основі рекомендацій програми перинатальної профілактики. З 3796 вагітних жінок 40 (1,05 %) були HBsAg-позитивними. У трьох (7,5 %) з 40 HBsAg-позитивних жінок спостерігалось загострення HBV-інфекції під час вагітності. Середні рівні AST у сироватці крові (776 проти 22 мМО/мл), ALT

(325 проти 15 МО/мл) та ДНК HBV (9,1 проти 5,4 копій/мл) та частоти HBeAg-позитивності (100 проти 29,7 %) та симптоми свербіння або загальної втоми (66,7 проти 0 %) у жінок із загостренням HBV була значно вищими. Не було жодного випадку передачі HBV від матері до дитини, що дозволяє авторам вважати програму перинатальної профілактики гепатиту В ефективною. Рівні HBeAg, печінкових ферментів та ДНК HBV, а також симптоми свербіння та загальної втоми слід ретельно контролювати у HBsAg-позитивних жінок під час вагітності та у післяпологовому періоді [128].

HBsAg є поверхневим ліпопротеїном оболонки HBV і у більшості випадків виявляється вже в інкубаційному періоді гепатиту. Виявлення HBsAg в крові довше 6 місяців після початку хвороби свідчить про можливу хронізацію процесу. Можливе довічне носійство HBsAg. HBe-антиген вірусу гепатиту В (HBeAg) є маркером, що вказує на активне розмноження вірусу в організмі [2]. Вміст HBsAg є сурогатним маркером числа інфікованих вірусом гепатоцитів. Доказом цього виступає максимально висока концентрація HBsAg у хворих з імунотолерантною фазою хвороби (4,5-5,0 \log_{10} МО/мл), більш низька – при HBeA-позитивному (2,5-4,0 \log_{10} МО/мл) гепатиті, найменша – у хворих з хронічним ВГ/носіїв вірусу з персистентно нормальним рівнем ALT (1,5-3,0 \log_{10} МО/мл). Ці дані дозволяють використати кількісне визначення HBsAg для розмежування імуноактивної та імунотолерантної фаз інфекції, моніторувати природний перебіг захворювання, а також для моніторингу ефективності противірусної терапії хронічного гепатиту В [5]. З врахуванням фаз перебігу HBV-інфекції, найбільш небезпечною для інфікування плода є фаза імунологічної толерантності та імунологічного кліренсу і, в меншому ступені, фаза вірусної реплікації. Значний ризик інфікування плода існує у HBsAg-позитивних жінок з високим ступенем реплікації вірусу. Жінок-носіїв HBsAg відносять до групи найменшого ризику перинатального інфікування, однак у випадку реактивації вірусної реплікації у них зростає ймовірність передачі HBV [50].

Г. Б. Матейко та М. В. Матвісів (2017) показано, що у 4,4 % жінок з реплікативними формами HBV-інфекції мають місце репродуктивні втрати: ранні та пізні мимовільні викидні, замерла вагітність, що, як вважають автори, пов'язано із підвищеною проникливістю плаценти до HBV. У жінок-носіїв HBV не зареєстровано випадків народження інфікованих дітей, а вагітність у них рідко (1,1 %) перебігає з ускладненнями [12]. В іншому дослідженні авторів, діагноз хронічної HBV-інфекції (n=142) верифікували до вагітності в 2,8 %, а під час вагітності – в 97,2 % жінок. У них переважало носійство HBsAg (67,6 %), а реплікативні форми реєструвалися в 32,4 % пацієнток. Особливістю реплікативних форм є субклінічний (65,3 %) і безсимптомний (34,7 %) перебіг з невисоким вірусним навантаженням (вірусемія 10^5 копій/мл), яке у більшості випадків (91,3 %) зростало до 36 тижня гестації на 1-2 log і супроводжувалося низькою активністю гепатиту, без порушення пігментного обміну. Упродовж всієї вагітності імунотолерантна фаза хронічної HBV-інфекції в жінок перебігала латентно і не трансформувалась в імуноактивну фазу. Жодних клінічних проявів хронічної HBV-інфекції в реплікативній стадії, окрім підвищеної втоми в 16 (34,8 %) жінок та періодичної важкості в правому підребер'ї у 9 (19,6 %) вагітних не спостерігали [115]. Навпаки, Л. Ю. Перевертень та співавт. (2014) вказують на інтенсивну реплікацію HBV у I триместрі вагітності з подальшим зниженням рівня вірусемії перед пологами в 28 % жінок [17].

Біологічне пояснення вищого ризику передачі HBV-інфекції для HBeAg-позитивних матерів полягає в тому, що, на відміну від HBsAg, материнський HBeAg може проходити через плаценту і індукувати внутрішньоутробну Т-клітинну толерантність [163]. Також було продемонстровано, що HBV може інфікувати всі види клітин у плаценті (децидуальні, трофобластні, ендотеліальні) і що HBV ДНК присутня у всіх поколіннях сперматогенних клітин і сперматозоїдів у чоловіків, інфікованих HBV, у фолікулярній рідині і в яєчнику (клітинне перенесення). Наявність вірусу в сперматогенних клітинах може відігравати певну роль у передачі

HBV-інфекції новонародженим [32]. За узагальненими даними, при одночасній наявності HBsAg і HBeAg частота перенатального інфікування зростає до 80-90 %, а ризик хронізації інфекції в інфікованих дітей досягає ~90 %. При наявності лише HBsAg ризик інфікування становить 2-13 %, а хронічна інфекція у дітей розвивається рідко [22, 134, 143].

За даними S. L. Zhang та співавт. [186], частота внутрішньоутробного інфікування HBV становила 40,1 % (24/59). ДНК HBV виявлена у 47,5 % зразків амніотичної рідини і 52,5 % зразків вагінального секрету. HBsAg і HBeAg були виявлені в плацентах HBsAg-позитивних матерів і в амніотичних епітеліальних клітинах у 32 матерів (54,3 %). За висновками авторів, основним шляхом передачі HBV від матері до плоду є трансплацентарний від материнської сторони плаценти до плода. Однак внутрішньоутробна HBV-інфекція може передаватися й через інші шляхи.

Доведено несприятливий вплив HBV на структуру і функції плаценти. У вагітних з вірусним гепатитом В, крім патологічних змін в гепатобіліарній системі, відмічають порушення функції плаценти, зумовлені морфологічними і функціональними змінами (порушенням мікроциркуляції та згортальної системи крові) з розвитком хронічної плацентарної недостатності [8, 165]. Y. Liu та співавт. [103] показано, що деякі гістопатологічні зміни плацентарної тканини, наприклад фібриноїдний некроз, хоріонічна гіперемія та зменшення кількості клітин Hofbauer, можуть грати роль у внутрішньоутробній передачі HBV. Фібриноїдний некроз та хоріонічна гіперемія у групі інфікованих плодів (n=28) становила 29 та 50 %, відповідно, що було вище, ніж у контрольної групи (n=33) – 9 та 15 %, відповідно. Зменшення кількості клітин Hofbauer у групі інфікування плода виявлено в 46 % випадків.

Трансплацентарна передача HBV залежить від терміну вагітності: в I триместрі ризик інфікування досягає 10 %, зростаючи до III триместру [104]. Так, за даними Y. Yan та співавт., частота зараження HBV плацент у I, II і III

триместрах становила 4,2 % (1/24), 16,7 % (1/6) та 44,6 % (45/101), відповідно [176].

Перинатальна передача HBV є загальним механізмом передачі гепатиту В. Без профілактики ризик передачі HBV від матері до дитини дуже високий і змінюється в залежності від HBeAg/anti-HBe статусу жінок. Материнські програми скринінгу, спрямовані на виявлення HBsAg-позитивних матерів, є частиною звичайних обстежень вагітності в більшості країн світу [32]. Існують регіональні відмінності у позитивних показниках HBsAg серед вагітних жінок у всьому світі, від 0,6 % в районах з низькою поширеністю HBV до 20 % – в районах з високою поширеністю [174].

Згідно з даними літератури, HBV-інфекція у вагітних перебігає, переважно, безсимптомно. Частота інтегративної стадії репродукції HBV переважає над реплікативною (79,1 проти 8,7 %). Їх діагностика у вагітних є утрудненою, оскільки при обох формах не спостерігається жовтяниці та суб'єктивних проявів хвороби. Водночас, для реплікативної HBV-інфекції характерним вважається астеничний (90-95 %) і диспептичний (35-45 %) синдроми, гепатоспленомегалія (35-45 %), мезенхімально-запальний (33-35 %) і холестатичний синдроми (25-30 %), а також незначне порушення функції печінки, що проявляється синдромом цитолізу (понад 50 %) [33, 81, 136].

За даними більшості авторів, у 48-50 % вагітних, не дивлячись на реплікацію вірусу, рівень ALT у сироватці крові може залишатися протягом вагітності в межах нормативних значень [49, 91]. N. H. Vzonej та співавт. (2019) серед нелікованих вагітних спостерігали незначне підвищення ALT у сироватці крові після пологів, як серед HBeAg-позитивних, так і HBeAg-негативних жінок. Підвищення ALT (діапазон 107-513 Од/л) розвивалося у 3,4 % (5/149) під час вагітності та в 4,3 % (4/92) – після пологів, що не було асоційовано із значним підвищенням рівня білірубину або клінічною декомпенсацією. При цьому, підвищення ALT після відміни протівірусної терапії після пологів зустрічалось частіше – у 17,2 % (5/29) жінок, але також

були незначним [44]. Водночас, у HBsAg-позитивних жінок описано випадки погіршення функції печінки, навіть до розвитку фульмінантної печінкової недостатності [55, 164].

Таким чином, актуальність проблеми дослідження особливостей перебігу і результатів вагітності та пологів у жінок з вірусним гепатитом В, а також розробка тактики ведення пацієнок з HBV-інфекцією, визначається поширенням захворюваності, виникненням ускладнень гестації та акушерської патології під час пологів, у післяпологовому періодах, розвитком ембріо- і фетопатій, внутрішньоутробного і перинатального інфікування. Залишаються дискутабельними і недостатньо вивченими питання про вплив HBV-інфекції на організм жінки, плода та новонародженого. Вагомими чинниками ризику перинатального інфікування HBV вважається період хвороби, ступінь вірусемії у матері, термін вагітності, тактика ведення пологів, тому необхідним є удосконалення тактики ведення вагітності і пологів з розробкою відповідних профілактичних і діагностично-лікувальних алгоритмів.

1.2. Сучасні підходи до ведення вагітності у хворих на вірусний гепатит В

Як підкреслюють А. Aslam та співавт. (2018), незважаючи на вакцинацію та імунопрофілактику HBIG при вагітності, перинатальна передача HBV спостерігається щонайменше у 10 % дітей, народжених матерями з високим рівнем віремії. Рішення щодо терапії гепатиту В під час вагітності повинні враховувати переваги та безпеку як для матері, так і для ненародженої дитини [30].

За наявності HBV у вагітної лікар має вирішити кілька завдань, серед яких: вплив вагітності на перебіг гепатиту В, потенційна можливість передачі HBV від матері до новонародженого та її профілактика за допомогою противірусних препаратів, потенційний тератогенний ефект цих засобів. Також важкі ускладнення HBV-інфекції можуть виникати під час вагітності у

раніше безсимптомних пацієнток. Ці елементи значно ускладнюють ведення вагітності в умовах HBV-інфекції [112]. Оптимально, коли обстеження на HBV проводиться до вагітності, на етапі її планування. Водночас, це відбувається досить не часто. Тому, у скринінгове обстеження вагітних на інфекції вважають необхідним включати серологічне дослідження на гепатити В і С двічі за вагітність: у I і III триместрах [15]. Реактивація вірусного гепатиту В може відбуватися під час вагітності та в післяпологовому періоді [142].

C. Van Ommen та співавт. (2019) прагнули оцінити знання медичних працівників (n=71) щодо ведення вагітних з гепатитом В [159]. З 71 учасника 28 % були лікарями-акушерами, 35 % – сімейними лікарями, 37 % – акушерками. Більшість учасників (72 %) спостерігали менше 6 вагітних, хворих на гепатит В за останні 2 роки. 100 % учасників вказали, що всі вагітні повинні бути обстежені на HBV під час вагітності, а 99 % вказали, що новонароджені мають отримувати профілактику HBV. Водночас, 25,4 % учасників вважали, що вагітність є протипоказанням до імунізації проти HBV, 90,1 % назвали рекомендований термін проведення серологічного спостереження за новонародженими, також респонденти значно розрізнялись у знаннях, які дослідження потребували вагітні з HBV. Лише 23,9 % учасників вказали на рекомендоване вірусне навантаження для розгляду питання щодо противірусного лікування при вагітності. Автори стверджують, що служби допомоги вагітним (Канада) мають чітке розуміння основ догляду за вагітними з гепатитом В. При навчанні медичних працівників необхідно підкреслювати безпеку вакцинації проти HBV при вагітності, інформувати про нові діагностичні можливості, доведеність необхідності використання противірусних препаратів та строки проведення серологічного моніторингу новонародженого [159].

Як вже відмічалось, ризик розвитку хронічної HBV-інфекції обернено пропорційний віку на момент зараження, і досягає 90 % для заражених під час народження [53, 97]. Поєднання постнатального пасивного (вакцинація) і

активного (імунізація HBIG) попередження гепатиту В (так звана симультанна вакцинація) значно знижує (більш, ніж в 90 % випадків) ризик передачу HBV новонародженим. У HBsAg-позитивних матерів новонароджені повинні отримати HBIG протягом 7 діб після народження. Однак, імунопрофілактика не дозволяє захистити приблизно 10 % дітей, народжених від HBsAg-позитивних матерів, особливо носіїв HBeAg (ймовірно, через внутрішньоутробну передачу інфекції). Новонароджені стають носіями HBsAg, незважаючи на пасивно-активну імунопрофілактику [116, 168]. У дослідженні E. Wiseman та співавт. [168] внутрішньоутробне інфікування розвивалося виключно у жінок, які були HBeAg-позитивними і мали вірусне навантаження, що перевищує $8 \log$ копій/мл.

За даними B. F. Zhang та співавт. (2018), частота передачі HBV від матері до дитини за відсутності лікування становила 20 % (15/75). Навантаження ДНК HBV при передачі HBV від матері до дитини до пологів становило $\geq 10^6$ МО/мл. Отримані результати свідчать, що HBeAg-позитивність та реплікація ДНК з високим навантаженням HBV є незалежними факторами ризику передачі гепатиту В від матері до дитини. Пренатальні лікувальні втручання і стандартна імунна блокада після пологів необхідні для вагітних високого ризику з гепатитом В для досягнення нульової передачі вірусу від матері до дитини у реальній клінічній практиці [183]. Пропонується запровадити обов'язкову імунопрофілактику HBV всіх новонароджених, а особливу увагу приділити пацієнтам з факторами ризику HBV, а також запровадити пренатальний скринінг на гепатит В і С, без винятку, оскільки, незважаючи на сучасні досягнення в лікуванні, остаточно вилікувати ці захворювання все ще не має змоги, але можливо поліпшити якість життя пацієнтів [6].

Американська асоціація по дослідженню захворювань печінки (AASLD) рекомендує протівірусну терапію для пацієнтів в імунноактивній фазі на основі серійності HBV і рівня аланін-амінотрансферази (ALT) [147]. Оновлене керівництво визначає нормальний ALT як 35 МО/л для чоловіків і

25 МО/л для жінок. Лікування рекомендується для осіб з підвищенням верхньої межі норми ALT більш ніж в два рази плюс підвищена ДНК HBV. Збільшення ДНК HBV визначається як >20 000 МО/мл для HBeAg-позитивних і >2000 МО/мл для HBeAg-негативних пацієнтів [21].

У рекомендаціях Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) запропоновано жінкам з легким ступенем захворювання печінки і низьким рівнем ДНК HBV (хронічна неактивна форма HBV) закінчувати вагітність до початку противірусного лікування; жінкам з помірним ураженням печінки і відсутністю цирозу (хронічна активна форма HBV) – проходити противірусне лікування і припинити лікування до вагітності, якщо є вірусна відповідь; жінкам із занедбаними формами (цироз) – призначати противірусне лікування до, під час і після вагітності; жінкам з легким ступенем захворювання, але дуже високим рівнем ДНК HBV (імунорезистентна хронічна форма HBV-інфекції) призначати противірусний засіб в III триместрі вагітності [47].

Існує зростаючий обсяг літератури, що підтримує використання противірусної терапії в кінці вагітності для зниження ризику інфікування новонароджених матерів з підвищеним ризиком передачі HBV (наявність HBeAg-позитивного статусу, високий рівень ДНК HBV у сироватці крові) [40]. Хоча точний поріг ризику важко визначити кількісно, існує загальний консенсус, що ризик є значно вищим, якщо материнська ДНК HBV перевищує 200 000 МО/мл ($>10^6$ копій/мл) на момент пологів [147]. Водночас, W. H. Wen та співавт. (2013) вважають, що додаткові стратегії для зменшення передачі слід розглядати у матерів з вірусним навантаженням понад $7-8^6$ копій/мл. Рекомендується, щоб HBV-позитивні матері (HBsAg) були кількісно оцінені до кінця II триместру вагітності (26-28 тижні) з метою забезпечити початок терапії у III триместру [166].

Сьогодні відсутня єдина думка щодо ведення вагітних з гепатитом В при активації HBV. Деякі автори вважають доцільним почати терапію, якщо рівень ALT зберігатися як мінімум втричі більшим базового рівня, або якщо

спалах інфекції пов'язаний з будь-якими порушеннями функції печінки [42, 48, 120].

У нелікованих жінок, які планують вагітність, може бути доцільним відкласти терапію до народження дитини. Наприклад, якщо жінка має високий рівень ДНК HBV, нормальний показник ALT і «неактивну» біопсію печінки, лікування зазвичай може бути відкладено до пологів. Проте, якщо жінка є HBeAg-позитивною з високим вірусним навантаженням, у разі вагітності може бути розпочата профілактика у III триместрі для зменшення ризику передачі HBV [155].

J. Dionne-Odom, та співавт. (2016) повідомляють, що поширеність хронічний гепатиту В серед вагітних у Сполучених Штатах становить 0,7-0,9 %, щорічно народжуються >25 000 немовлят, що мають ризик виникнення хронічної HBV-інфекції [63]. Для супроводу вагітних з HBV-інфекцією (за відсутності коінфекції з ВІЛ) автори рекомендують: 1) проведення рутинного скринінгу під час вагітності на HBV-інфекцію за допомогою тестування на HBsAg; 2) вакцинацію проти гепатиту В та імунізацію HBIG протягом 12 годин після народження всім новонародженим HBsAg-позитивними матерями, або жінками, у яких незадокументований HBsAg-статус, незалежно, чи була проведена противірусна терапія матері під час вагітності; 3) тестування вагітних з HBV-інфекцією на вірусне навантаження у III триместрі; 4) при вірусному навантаженні >6-8 log₁₀ копій/мл антивірусну терапію слід призначати з метою зниження ризику внутрішньоутробного інфікування; 5) тенофовір пропонується як препарат першого ряду; 6) заохочення годувати грудьми доки немовля не отримає імунопрофілактику; 7) для генетичного тестування може бути запропоновано інвазивне тестування (наприклад, амніоцентез або відбір проб ворсин хоріона); 8) при єдиному показанні (зниження вертикальної передачі HBV) кесарів розтин не проводити [63].

Тестування на HBsAg рекомендується кожній вагітній у I триместрі, незалежно від попереднього тестування або вакцинації. Ідентифікація HBV-

позитивних вагітних залишається найбільш ефективним способом запобігання передачі HBV-інфекції новонародженим. Якщо вагітна HBV-позитивна на ранніх термінах вагітності, необхідно оцінити стан захворювання. При наявності у вагітної дуже активного HBV-статусу (значно підвищений ALT з високим вірусним навантаженням), або якщо підозрюється цироз печінки, терапія повинна починатися незалежно від триместру. Для жінок, які вже отримують лікування, терапія повинна продовжуватися, щоб зменшити ризик декомпенсації захворювання печінки. Це може мати негативний вплив на здоров'я плода, тому вимагає використання засобу, який є безпечним під час вагітності і має тривалий досвід застосування [78].

У хворих на гепатит В ризик ускладнень вагітності істотно нижчий, ніж у жінок з цирозом печінки. Проте: чим більше вираженість фіброзу, тобто чим ближче гепатит до цирозу, тим вище ризик взаємного обтяження гепатиту і вагітності. Вважається обґрунтованим прогнозувати ці ризики не за фактом наявності у вагітної хронічного гепатиту або цирозу, а за вираженістю фіброзу за допомогою неінвазивних методів (FibroScan, FibroTest, УЗ-еластометрія) [4].

Вісім препаратів були схвалені United States Food and Drug Administration (FDA) для лікування гепатиту В: пегілірований інтерферон-альфа (ПЕГ-інтерферон альфа 2a), інтерферон альфа 2b і шість пероральних аналогів нуклеозидів: ламівудин, адефовір, тельбівудин, тенофовір, ентекавір і тенофовір [133, 155]. Поточні вказівки рекомендують розпочати пероральну антивірусну терапію аналогами нуклеозидів у III триместрі у матерів, які мають високу віремію з рівнем HBV-ДНК $>6 \log_{10}$ копій/мл (1 МО= ~5 копій вірусів/мл), щоб знизити ризик вертикальної передачі HBV [67, 149].

Інтерферон-альфа має як противірусні, так і імуномодулюючі властивості [124]. ПЕГ-інтерферон альфа 2a має триваліший період напіввиведення і зручніший графік дозування (один раз в тиждень). Тим не менше, використання інтерферонів в лікуванні гепатиту В при вагітності

обмежене через профіль їх значних побічних ефектів. Потенційні побічні ефекти включають, але не обмежуються, грипоподібними симптомами, психічними розладами, цитопенією, втратою ваги і аутоімунними розладами [73, 147]. Інтерферон, протипоказаний під час вагітності, може застосовуватися у жінок репродуктивного віку, оскільки його зазвичай призначають протягом певного періоду (48-96 тижнів). Введення інтерферону має супроводжуватися рекомендацією використання контрацепції під час лікування [155].

Розробка оральних аналогів нуклеозидів ознаменувала нову еру терапії вірусного гепатиту В. Згідно керівництву AASLD, ентекавір і тенофовір рекомендуються як пероральні препарати першої лінії терапії завдяки їх ефективності і відмінному профілю резистентності [147].

Існують дослідження, в яких вивчали ефективність протівірусної терапії під час вагітності для запобігання передачі HBV дитині. Мета-аналіз 26 досліджень, проведений R. S. Brown та співавт. (2016), показав, що антивірусна терапія (на додаток до пасивно-активної імунізації) знижує ризик передачі гепатиту В без збільшення ризику несприятливих наслідків [40].

Більшість клінічних даних про безпечність антивірусних препаратів проти HBV відносяться до тенофовіру і ламівудину, оскільки ці препарати також використовуються при лікуванні ВІЛ, а з 1989 р. в Антиретровірусному реєстрі вагітності [29] оцінюються тератогенні ефекти анти-ВІЛ-агентів. Підтверджено, що показники вроджених дефектів від впливу ламівудину або тенофовіру можна порівняти з показниками у загальній популяції [29, 40, 52, 76, 175]. Водночас, підкреслюється, що ці препарати збільшують ризик вроджених вад, якщо їх застосовують у І триместрі, тому їх призначають, починаючи з 28 тижня [76, 86].

Ламівудин, адефовір і телбівудин мають обмежене клінічне застосування через розвиток лікарської стійкості при тривалому використанні. Також, ламівудин і ентекавір мають потенційну перехресну

резистентність. Отже тенофовір і телбівудин є переважаючими препаратами при виборі лікування для пацієнтів, яким призначали ламівудин [73].

У мета-аналізі 10 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 951 HBV-позитивних матерів Z. Shi та співавт. [135] оцінили ефективність ламівудину у зниженні внутрішньоутробної передачі HBV. Результати підтверджують безпеку застосування ламівудину та його ефективність. Проте висновки мета-аналізу відрізняються неоднорідністю граничних значень для високого вірусного навантаження, що вимагало призначення терапії. У мета-аналізі L. Han та співавт. [77] було виявлено значне падіння ризику вертикальної передачі HBV при лікуванні ламівудином з 28 тижнів вагітності, якщо навантаження на організм матері знизиться до $<10^6$ копій/мл.

Безпечним і ефективним засобом також є тельбівудин, проте існуючі висновки засновані переважно на відносно обмеженій кількості короткотермінових досліджень [40, 76, 117]. W. Sun та співавт. (2017) досліджували ефективність та безпеку лікування HBV-позитивних матерів (n=188) тельбівудином на ранніх та середніх тижнях гестації для запобігання передачі інфекції дитині від матерів з ДНК HBV $\geq 1,0 \times 10^7$ копій/мл та підвищеним рівнем ALT [140]. Пацієнткам груп А (n=62) і В (n=61) призначали тельбівудин, починаючи з 12 тижня або 20-28 тижнів гестації, відповідно. Тельбівудин відміняли після пологів через 12 тижнів. Група С (n=65) не отримувала протівірусних препаратів. Порівнювали рівень ДНК HBV у матерів. На передачу HBV вказувала наявність HBsAg у немовлят через 7 місяців після народження. До лікування рівні ДНК HBV у всіх групах були подібними. До пологів і через 12 тижнів після пологів рівень ДНК HBV у групах А і В був подібним, але значно нижчим, ніж у групі С). Не було новонароджених у групах А і В, позитивних до HBsAg, але рівень зараження у групі С становив 18,4 %. Частота зараження HBV новонароджених була позитивно пов'язана з рівнем ДНК HBV вагітних матерів. За висновками авторів, призначення тельбівудину вагітним, інфікованим HBV, розпочате у

першій половині вагітності, повністю блокувало передачу HBV від матері до дитини [140]. У дослідженні G. R. Nan та співавт. [76] призначення тельбівудину в дозі 600 мг/добу 135 жінкам з високим (більше 10^7 копій/мл) вірусним навантаженням, у сукупності з симультанною вакцинацією новонароджених, попереджало внутрішньоутробне інфікування, тоді як у 8 з 88 (9,1 %) новонароджених, що отримали тільки симультанну вакцинацію, матері яких відмовилися від медикаментозної профілактики внутрішньоутробного інфікування, був виявлений HBsAg.

Тельбівудин вважається кращим за профілем безпеки для дитини. Хоча тельбівудин виявлений у грудному молоці, він має низьку біодоступність при пероральному прийомі, і немовлята отримують мінімальну концентрацію (<0,03 % від рекомендованої для новонародженого дози) [149]. Нещодавно було схвалено нову рецептуру тельбівудину для лікування гепатиту В або ВІЛ – тенофовір-алафенамід фумарат, що характеризується нижчим ризиком виникнення ниркових та метаболічних кісткових ускладнень, властивих тельбівудину [26].

Оскільки ефективність та безпека використання аналогів нуклеозидів при вагітності залишаються суперечливими, J. Song та співавт. (2019) проведений мета-аналіз 59 досліджень (включено 9228 пар матер-немовля) [137]. Всі аналоги нуклеозидів значно знизили ризик вертикальної передачі HBV, на що вказує HBsAg матері та ДНК HBV у новонароджених. Не виявлено відмінностей в ефективності блокування передачі HBV при використанні ламівудину, тельбівудину та тенофовіру дизопроксил фумарату. Засоби були більш ефективними при призначенні з II, ніж з III триместру. Антивірусне лікування, розпочате з II триместру, не спричиняло більш високого ризику проблем щодо безпеки у новонароджених, порівняно з лікуванням з III триместру, про що свідчать вага, ріст та частота вроджених дефектів розвитку новонароджених. Автори стверджують, що ламівудин, тельбівудин та тенофовір дизопроксил фумарат однаково ефективні для

блокування вертикальної передачі HBV. При цьому, антивірусне лікування можна застосовувати з II триместру [137].

На практиці тельбівудин (тенофовір), як правило, використовують частіше для профілактики передачі HBV з урахуванням швидкого зниження вірусного навантаження та ефективності, переносимості та мінімального ризику вірусної резистентності при тривалому застосуванні [52, 79, 117]. Так, K. R. Sylvester-Armstrong та P. Duff (2019) вважають, що тенофовір є кращим вибором протівірусної терапії для вагітних через його терапевтичний потенціал, безпеку та низький ризик резистентності [141].

H. L. Chen та співавт. [52] оцінювали ефективність тенофовіру у зниженні ризику передачі HBV у 118 HBV-позитивних жінок з високим вірусним навантаженням, які отримували або стандартну терапію, або тенофовір у III триместрі і місяць після пологів. Автори дійшли до висновку, що призначення тенофовіру було ефективним: лише 1 з 65 пролікованих новонароджених був HBsAg-позитивним, у порівнянні з 6 з 55 непролікованих (1,54 проти 10,91 %). Однак, при тривалому періоді спостереження було виявлено, що ще одна дитина є інфікованою HBV, що знижувало показник ефективності тенофовіру.

S. Q. Pan та співавт. [115] порівнювали ефективність тенофовіру зі стандартним лікуванням для профілактики передачі HBV у матерів з високим вірусним навантаженням. У дослідженні 200 HBeAg-позитивних матерів з рівнем ДНК HBV $>200\ 000$ МО/мл були розподілені на групи, що отримували стандартну медичну допомогу без антивірусної терапії (контроль) або отримували перорально 300 мг тенофовіру. Всі новонароджені отримували імунопрофілактику відповідно до рекомендацій ВООЗ [173]. Після пологів 68 % матерів у групі, що отримувала тенофовір, мали рівень ДНК HBV $<200\ 000$ МО/мл порівняно з 2 % в контрольній групі. Не виявлено HBV у новонароджених пролікованих тенофовіром матерів. Крім того, не було значущої різниці у профілях безпеки для матері та дитини, включаючи вроджені вади. Автори дійшли висновку, що тенофовір безпечно

знижує ризик передачі HBV, підтримуючи ключову роль антивірусної терапії серед вагітних з високим HBV-навантаженням. Проте, для з'ясування оптимального часу початку антивірусної терапії необхідні додаткові дослідження, оскільки майже третина жінок продовжувала мати рівні ДНК HBV вище визначених як високий ризик передачі HBV. Автори вважають, що протівірусна профілактика повинна починатися раніше, щоб максимізувати пригнічення ДНК HBV під час пологів, з урахуванням потенційної можливості передчасних народжень [115]. Проте, ризик ранньої експозиції плода не оцінювався.

Деякі види акушерських втручань (амніоцентез, інвазивний моніторинг плода, розриви слизової оболонки піхви і/або промежини) збільшують ризик передачі HBV. W. Yi та співавт. [179] провели дослідження немовлят, які народилися від HBsAg-позитивних матерів. Немовлята, народжені матерями з амніоцентезом (n=63), порівнювались з новонародженими, які не мали амніоцентезу (n=198). У немовлят з амніоцентезом спостерігався більш високий показник частоти вертикальної передачі HBV, ніж у немовлят без амніоцентезу (6,35 проти 2,53 %, відповідно). Рівень ДНК HBV матері перед амніоцентезом був додатковим чинником ризику. Не виявлено достовірних відмінностей у показниках передачі HBV, якщо рівень ДНК HBV у матері становив $<6,99 \log_{10}$ копій/мл. Однак значно більш високий показник вертикальної передачі HBV спостерігався у групі амніоцентезу, якщо рівень ДНК HBV у матері становив $\geq 7 \log_{10}$ копій/мл (50 проти 4,5 %, відповідно). За висновками авторів, HBsAg-позитивним жінкам, яким планують проведення амніоцентезу, слід оцінювати на ризик вертикальної передачі HBV і стратифікувати відповідно до рівня ДНК HBV [179].

В даний час відсутні переконливі докази, що плановий кесарів розтин (КР) знижує ризик передачі HBV від матері, особливо з високим рівнем вірусного навантаження, до дитини порівняно з природними пологами [31, 83]. Водночас, існують дані, що КР знижує рівень вертикальної трансмісії у

випадках неможливості проведення у повному обсязі активно-пасивної імунопрофілактики гепатиту В дитині відразу після пологів [51, 113].

У мета-аналіз чотирьох рандомізованих досліджень за участю 789 вагітних J. Yang та співавт. [177] проаналізували ефективність та безпеку планового КР порівняно з вагінальними пологами у профілактиці передачі HBV. Було виявлено, що показники при КР проти вагінального розродження демонструють зменшення частоти передачі HBV (плановий КР –10,5 %; вагінальні пологи – 28,0 %). Водночас, у мета-аналізі не наведені дані щодо подальшої захворюваності матерів або новонароджених після планового оперативного розродження. Роль КР у запобіганні передачі HBV від матері до дитини залишається остаточно невизначеною.

C. Q. Pan та співавт. [118] проаналізували дані 1409 немовлят, народжених від HBsAg-позитивних матерів шляхом вагінального розродження (n=673), планового КР (n=496) або термінового КР (n=240). HBV-інфекція передалася меншому відсотку немовлят, народжених при плановому КР (1,4 %), ніж при вагінальних пологах (3,4 %) або терміновому КР (4,2 %). Жінки з рівнем ДНК HBV <1 000 000 копій/мл не передавали інфекцію своїм немовлятам, незалежно від способу пологів. Не виявлено відмінностей між групами у захворюваності матерів або новонароджених.

Проблема горизонтальної передачі HBV через грудне вигодовування залишається остаточно невирішеною. Незважаючи на виявлення HBV у грудному молоці, не встановлено різниці в частоті інфікування дітей, які знаходилися на штучному та грудному вигодовуванні [172]. Так, L. Zhang та співавт. [185] протягом 2008-2012 рр. обстежили 67 720 вагітних та їх немовлят у віці 8-12 місяців. Показник HBsAg-позитивних вагітних дорівнював 6,7 % (4 533/67 720). Позитивний показник HBsAg становив 8,3 % при грудному вигодовуванні, порівняно з 9,2 % – у групі штучного годування немовлять. За висновками авторів, грудне вигодовування не збільшувало ризик передачі HBV.

Ризик передачі HBV через грудне вигодовування вважається низьким у матерів, які не перебувають на протівірусній терапії і чий діти отримують імунопрофілактику, тобто грудне вигодовування для HBV-позитивних матерів не протипоказано. Водночас, дані щодо безпеки використання антивірусної терапії під час грудного вигодовування серед жінок, інфікованих HBV обмежені, тому грудне вигодовування не рекомендується для жінок, які приймають антивірусні препарати, що підкреслює важливість подальшого обговорення ризиків та переваг ініціювання протівірусної терапії під час вагітності та її подальшого продовження [43, 178].

При веденні вагітних з хронічною HBV-інфекцією ризики та переваги як для матері, так і для дитини повинні розглядатися окремо при прийнятті рішення про антивірусну терапію. Більшість HBV-інфікованих жінок мають легку форму хворобу, і лікування часто не призначається з огляду на низький рівень запалення та/або фіброзу печінки. З іншого боку, для жінок, які завагітніли під час прийому антивірусних препаратів, існують ризики припинення терапії за наявності чітких показань до лікування, але є прагнення до мінімізації впливу ліків на плід. У разі припинення прийому в будь-який момент під час або після вагітності, жінок слід ретельно контролювати щодо спалахів гепатиту В [43]. Н. Zhang та співавт. [184] показано, що використання тельбівудину або ламівудину в III триместрі вагітності безпечно знижує перинатальну передачу HBV, але спостерігалось підвищення рівня ALT після відміни антивірусної терапії. У дослідженні С. Q. Pan та співавт. [115] підвищення рівня ALT після припинення антивірусної терапії спостерігалось частіше в групі лікування тенофовіром: 89 % жінок мали спалах HBV. Тобто, залишається незрозумілим, чи отримують самі жінки користь від короткострокової антивірусної терапії у III триместрі, і необхідні додаткові дані, що підтверджують оптимальний час призначення і потенційний ризик припинення антивірусного лікування.

Доведено, що за наявності HBV-інфекції у батька ризик інфікування вагітної та плода зростає. Тому в сім'ях, де HBV-інфікований батько дитини,

мають бути запроваджені заходи попередження інфікування майбутньої матері. Перш за все, це – планова вакцинація жінки за схемою 0-1-6 місяці. При цьому, при вакцинації жінки вагітність має бути відкладена на 6 місяців [46]. У мета-аналізі Н. L. Chen та співавт. (2018) узагальнено стратегії профілактики передачі HBV-інфекції дитині від батька з гепатитом В. Проаналізовано 14 досліджень, в які було включено 2825 пар батько-мати-дитина. Дві публікації оцінювали антивірусну терапію батька до планування вагітності. При цьому, частота інфікування дитини становила 3,5 % (у групі, де батько перед плануванням вагітності не лікувався, – 12,0 %). У 12 публікаціях оцінена імунопрофілактика матері до та під час вагітності. Середня частота передачі HBV-інфекції дитині дорівнювала 14,9 % у групі імунопрофілактики матері та 32,8 % – у групі, де імунопрофілактику не проводили [54].

Схожої тактики слід дотримуватися і при екстракорпоральному заплідненні (ЕКЗ). Якщо жінка здорова, а чоловік хворий на гепатит В, її слід вакцинувати і планувати вагітність після завершення курсу вакцинації, що дозволить попередити інфікування матері і дитини. Проте вакцинація ніяк не впливає на успішність ЕКЗ: відомо, що у чоловіків з HBV-інфекцією знижується рухливість сперматозоїдів і пари, де чоловік інфікований, мають меншу частоту успішного ЕКЗ. Також встановлена ймовірність розмноження вірусу в ембріонах від чоловіків з HBV-інфекцією [96, 101]. Якщо інфікована жінка, чоловік також має бути вакцинований до початку ЕКЗ [88].

Таким чином, оскільки єдиним джерелом для вертикальної передачі інфекції новонародженому є мати, зрозуміло, що основним напрямом зниження перинатальної захворюваності і смертності має бути вдосконалення системи надання допомоги вагітним і породіллям. При цьому, актуальними завданнями є підготовка HBV-позитивних жінок до вагітності і пологів, поліпшення пренатальної діагностики, якості обстеження і спостереження пацієнток. Лікування HBV-інфекції під час вагітності необхідно індивідуалізувати, а ризик лікування необхідно аналізувати як для

матері, так і для плода і новонародженого. Залишаються суперечливими деякі аспекти ведення вагітності у HBV-позитивних жінок, включаючи збір пасивно-активної імунопрофілактики у частини новонароджених, ефект та необхідність періодичного введення HBIG для матерів, переваги різних способів пологів, та безпека годування груддю. Крім того, ризик припинення терапії після пологів повинен бути зважений для матері порівняно з потенційним ризиком впливу протівірусної терапії через грудне молоко. Симультанна вакцинація в першу добу життя новонародженого і медикаментозна профілактика внутрішньоутробного інфікування у матері з високим вірусним навантаженням з кінця II-початку III триместрів вагітності є оптимальним способом профілактики вертикальної передачі HBV-інфекції. Доведена ефективність деяких протівірусних засобів для зниження ризику передачі HBV-інфекції без погіршення безпеки для матері та плода.

Отже, аналіз літературних даних з результатами сучасних досліджень у галузі акушерства та гінекології дозволяє зробити висновок про чималу медичну, соціальну та економічну актуальність оптимізації системи ведення вагітності при гепатиті В з урахуванням множинних аспектів та характеристик інфекційного процесу і його маркерів із розробкою засобів діагностики, комплексного лікування, і прогнозування ризику з відповідною стратифікацією даного контингенту.

Розділ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційне дослідження проведено на кафедрі акушерства, гінекології і репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика (НУОЗ України імені П. Л. Шупика), керівництвом д.м.н., проф. Савченко С.Є., клінічне спостереження пацієнок на етапі підготовки до вагітності та ведення вагітних виконані у КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» (КНП «КМЦРПМ»).

В якості робочої гіпотези наукового дослідження висунуто наступне положення: при вірусному гепатиті В внаслідок порушень загального стану жінки, її якості життя, психоемоційного напруження підвищується частота акушерських та перинатальних ускладнень, яка може бути знижена шляхом застосування оптимізованої тактики ведення вагітності таких жінок.

Критерії включення пацієнок в дослідження: вагітність, підтверджений діагноз вірусного гепатиту В.

Критерії невключення у дослідження: відмова жінки від участі в дослідженні, тяжка екстрагенітальна або інфекційна патологія, багатоплідна вагітність.

Критерії виключення пацієнок з дослідження: виявлення при обстеженні цирозу печінки; відмова пацієнтки від продовження дослідження; не дотримання рекомендацій лікаря.

При виконанні дослідження дотримувались принципів біоетики, законодавчих норм, вимог до проведення клінічних/біомедичних досліджень: Гельсінської декларації (1964-2013), Конституції України, Цивільного кодексу України (2006), Основ законодавства України про охорону здоров'я (1992), Настанови з клінічних досліджень МОЗ України № 427.0:2005 «Лікарські засоби. Належна клінічна практика» (2005), Типового положення про комісії з питань етики при лікувальних закладах, в яких проводять

клінічні випробування (Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.). Клінічний протокол дослідження та форма інформованої згоди відповідають міжнародним етичним нормам, нормативним документам, законодавству України, схвалений Комісією з питань етики НУОЗ України імені П. Л. Шупика.

У ході дослідження комплексно обстежено 86 вагітних з ВГВ (основна група). 50 здорових вагітних жінок було включено до контрольної групи спостереження.

Діагноз виставляли згідно Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Вірусний гепатит В у дорослих» (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 613 від 21.06.2016).

Всі пацієнтки обстежувались з використанням сучасних безпечних достатньо інформативних методик, що відповідають поставленій меті та завданням. Застосування одних і тих же методик виключає можливість помилок при інтерпретації результатів.

Розроблений для досягнення мети і виконання завдань дослідження складався з 4-х етапів (рис. 2.1, 2.2).

На I етапі дослідження для визначення частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ВГВ вивчали особливості перебігу вагітності, маркери стану печінки та активності гепатиту, стан мікробіоцинозу піхви, характеристики стану жінок і новонароджених.

Встановлено, що у 44,2 % вагітних з ВГВ спостерігались різноманітні акушерські та перинатальні ускладнення.

При виконанні II етапу дослідження для визначення патогенетичних механізмів виникнення ускладнень та встановлення потенційних факторів ризику в основній групі виділено 2 підгрупи: група ВГВ1 - 38 жінок з акушерськими та перинатальними ускладненнями, група ВГВ2 - 48 вагітних без суттєвих ускладнень вагітності.

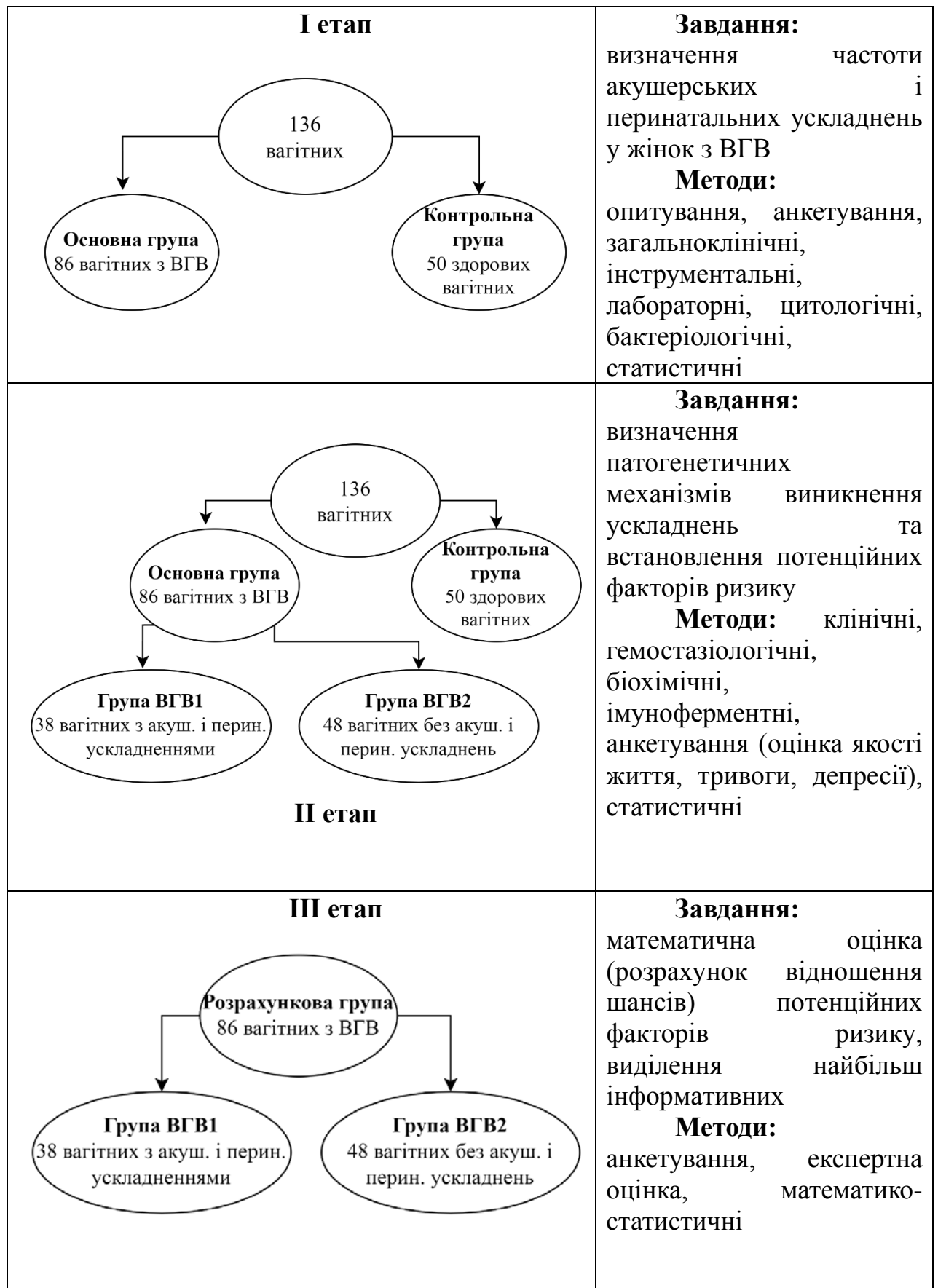


Рисунок 2.1 Дизайн дослідження (етапи I-III)

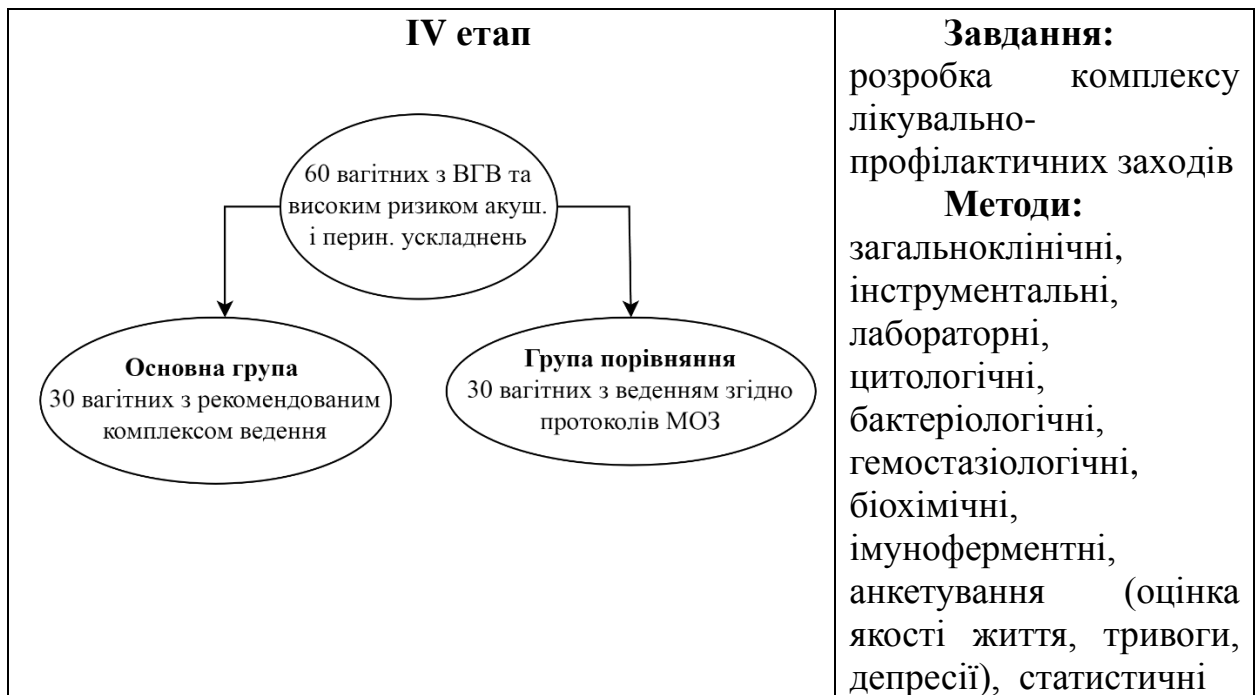


Рисунок 2.2 Дизайн дослідження (IV етап)

Оцінювали стан системи гемостазу, ендотеліальну функцію судин, якість життя та психоемоційну сферу пацієнток.

На III етапі дослідження проведена математична оцінка (розрахунок відношення шансів) потенційних факторів ризику, виділення найбільш інформативних та експертна оцінка з присвоєнням балів кожному фактору відповідно його вкладу в сумарний ризик. Застосовувався модифікований метод експертного оцінювання - метод Делфі, що полягає в проведенні групового анонімного анкетування у кілька турів опитування зі зворотнім зв'язком.

На IV етапі дослідження для розробки патогенетично спрямованого комплексу лікувально-профілактичних заходів проаналізовано результати комплексних досліджень визначена схема патогенезу акушерських і перинатальних ускладнень при ВГВ у жінки та запропоновані методи впливу на основні патогенетичні ланки.

Для перевірки ефективності запропонованого комплексу відібрані 60 вагітних жінок з ВГВ з розрахованим високим ризиком акушерських і перинатальних ускладнень. Методом рандомізації жінок розподілено на 2

групи: основна – 30 пацієнток, ведення вагітності яких доповнювали рекомендованим комплексом заходів, та група порівняння – 30 вагітних з веденням вагітності згідно клінічних рекомендацій МОЗ України.

Загальний аналіз крові проводився на автоматичному гематологічному апараті Mindray BC-3200 фотометричним і кондуктометричним методом із зразками венозної крові із застосуванням реагентів виробника "Mindray". Визначали наступні показники: тромбоцити (PLT), середній обсяг тромбоцитів (MPV), відносна ширина розподілу тромбоцитів за об'ємом (PDW).

Біохімічні показники крові досліджувались на біохімічному аналізаторі Mindray BA-88Aз реагентами виробника "Mindray" із зразками плазми венозної крові. Визначались: АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, загальний білок, білірубін загальний, прямий, непрямий, креатинін.

Дослідження ланок системи гемостазу проводили після забору крові з ліктьової вени із застосуванням джгуту не більше хвилини (першу порцію крові не використовували), полістироловим шприцем у полістиролові центрифужні градуйовані пробірки з пробкою, що містять 1 об'єм стабілізатора (3,8% розчину натрію цитрату) і 9 об'ємів крові. Цитратну кров центрифугували при швидкості 3000 обертів/хвилину протягом 20 хвилин з метою отримання безтромбоцитної плазми. Дослідження параметрів системи гемостазу проводилось з використанням скринінгових коагуляційних тестів (АЧТЧ, протромбіну по Квіку, загального фібриногену, МНВ, Д-димер та РФМК) на коагулометрі полуавтоматичному Helena C-2.

Дослідження фактору Віллебранду та агрегаційної функції тромбоцитів проводили з використанням індукторів (аденозиндифосфата (2 мкМ, 0,1мкМ), колагену 2 мг/мл, адреналіну 5,0 мкг/мл, 2,5 мкг/мл, ристоміцину 5,0 мк /мл, 15 мкг/мл) на агрегометрі Chronolog 490-4D (США).

Про вміст оксиду азоту (NO) в сироватці крові судили по рівню його продуктів метаболізму - сумарних нітратів та нітритів (NO₂+NO₃) за методом Гресса. Для визначення рівня метаболітів NO в зразках проводили реакцію

відновлення нітрат-іон в нітрит-іон з попередньою депротейнізацією та послідуною реакцією з реактивом Гресса. Дана реакція заснована на діазонуванні сульфанилової кислоти в присутності нітритів з наступним її поєднанням з нафталіном. Спектрофотометрію досліджуваного зразка проводили на СФ-26 при $d=540\text{nm}$ в кюветі товщиною шару 1 см проти контрольної проби. Вміст метаболітів NO визначали використовуючи калібровочний графік, який побудований у відповідності до умов проведення дослідження.

Кількісне визначення рівня ендотеліну-1 (Et-1) у плазмі крові проводили імуноферментним методом з використанням стандартних наборів «AMERSHAM PHARMACIA BIOTECN» (Великобританія) за допомогою доданої до набору інструкції. Забір крові здійснювали зранку, натще, із ліктьової вени силіконовою голкою, самотоком, у охолоджені силіконові пробірки, в яких знаходилась натрієва сіль етилендіамінтетраоцетової кислоти із розрахунку 1 мг на 1 мл забраної крові. Кров центрифугували при 3000 об/хв на протязі 15 хвилин при температурі 4°C й виділяли безтромбоцитарну плазму, яку зберігали при температурі -27°C перед дослідженням, не допускаючи повторного циклу замерзання – танення. Перед тим як визначити концентрацію Et-1 з метою концентрування проби і відділення від речовин, які заважають обстеженню, проводили афінну хроматографію з використанням мікроколонок Amprep 500 mg («Amersham»), згідно протоколу. Зрівнюючи колонку шляхом послідовного промивання 2 мл метанола і 2 мл води. До 1,5 мл обстежуваної безтромбоцитарної плазми додавали 0,25 мл 2М HCl, центрифугували при 10000 об/хв на протязі 5 хвилин при кімнатній температурі. Отриманий осад заливали в пробірку і пропускали крізь неї, застосовуючи зайвий тиск, отримане за допомогою шприцу й спеціального перехідника зі швидкістю, яка рекомендується виробником діагностичного набору. Промивали колонку 5 мл 0,1% - водного розчину трифтороцетової кислоти. Елювали колонку 2 мл суміші, яка містить 80% метанола, 20% неіонізованої води та 0,1%-

тріфтороцетової кислоти, збираючи отриманий елюат в поліпропіленові пробірки. Висушували отриманий елюат з використанням центрифужного випарювача при температурі 4° С. Розчиняли отриманий осад в 150 мкл буфера для обстеження, який є у наборі для визначення Ет-1. Аналіз концентрації Ет-1 в плазмі крові проводили згідно протоколу.

Готували стандарти Ет-1 в концентрації 1, 2, 4, 8, 16, 32 фмоль на 100 мкл. В лунки планшета вносили по 100 мкл розчину, отриманого на етапі підготовки проб (стандарти 2 дублі). У 2 лунки замість досліджуваних проб вносили 100 мкл буфера в кожному для оцінки неспецифічного зв'язування. Закривали планшет адгезивною плівкою, змішували і інкубували 20 годин при температурі 4° С. Аспірірували вміст лунок, 4 рази промивали 400 мкл проживного буфера. Висушували планшет після останнього промивання фільтрувальним папером. В кожному лунку планшета додавали по 100 мкл антитіл до Ет-1, які кон'югували з пероксидазою хрома. Накривали планшет адгезивною плівкою і інкубували 30 хвилин при температурі 37° С. Аспірірували вміст лунок і 4 рази промивали їх 400 мкл промиваючого буфера. Висушували планшет після останнього промивання фільтрувальним папером. В кожному лунку додавали 100 мкл субстрату. Накривали планшет кришкою, ретельно змішували і інкубували на протязі 40 хвилин при кімнатній температурі (15-30° С). Реакцію зупиняли шляхом додавання в кожному лунку 100 мкл сірчаної кислоти. Вміст планшета змішували й визначали оптичну щільність при 450 нм за допомогою планшетного мікроспектрофотометра «Мультискан» («Flow», Великобританія) протягом 10-15 хвилин після додавання розчину, зупиняючого реакцію. Знаходили оптичну щільність в лунках з досліджуваними зразками і стандартами, як різницю між вимірюванням оптичних щільностей і оптичних щільностей лунок, застосованих для оцінки неспецифічного зв'язування. При постановці аналізів в дублях, дані усереднювали. Будували калібровочну криву шляхом математичної апроксимації значень обчислених оптичних щільностей зразків в залежності від концентрації Ет-1 у лунці. Робили перерахунок з

урахуванням ступеня концентрації зразка при проведенні хроматографії.

При оцінці стану вагінальної мікробіоти враховували наявність скарг пацієнток на свербіж, печію в ділянці зовнішніх статевих органів, наявність рясних рідких патологічних виділень із статевих шляхів з неприємним запахом, дизурію, диспареунію.

Всім включеним у дослідження було проведено комплексне обстеження, яке передбачало збір анамнезу, оцінку скарг, клінічний огляд, огляд в дзеркалах, проводили кольпоскопію, цитологічне, бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження виділень.

Бактеріоскопічно та бактеріологічно підтверджували виявлення *Mobiluncus*, *Gardnerella* spp., фузобактерії та відсутність /або невелику кількість лактобактерій в складі мікробних асоціацій.

Фарбування мазків здійснювалось за Грамом, Папенгеймом, Папаніколау. Для визначення бактеріального морфотипу застосовували метод Ньюджента (табл. 2.1), який завдяки високій точності і чутливості у сукупності з клінічною оцінкою вважають «золотим стандартом» діагностики бактеріального вагінозу.

Таблиця 2.1

Методика Ньюджента (Nugent score) підрахунку балів за методом

| Бали | Морфотип I (<i>Lactobacillus</i>) | Морфотип II (<i>Gardnerella</i>) | Морфотип III (<i>Mobiluncus</i>) |
|------|--|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 0 | > 30 | 0 | 0 |
| 1 | 5-30 | < 1 | < 1 |
| 2 | 1-4 | 1-4 | 1-4 |
| 3 | < 1 | 5-30 | 5-30 |
| 4 | 0 | > 30 | > 30 |

Виділяли 3 бактеріальні морфотипи: 1 – великого розміру грампозитивні палички (палочки Додерлейна), 2 – грамваріабельні та грамнегативні коки, кокобактерії, «ключові клітини», 3 тип – тонкі зігнуті

палички, грамваріабельні та грамнегативні (мобілюнкусформні, бактероїдоформні та фузобактеріоформні мікроорганізми). За сумою отриманих балів оцінюється характер вагінальної мікрофлори: 0 - 3 бали – нормальний мікробіоциноз, 4 - 6 балів – проміжний варіант, вище 7 балів – бактеріальний вагіноз.

Для бактеріологічного дослідження використовували модифікований метод Gold (залежність інтенсивності росту на поверхні щільного поживного середовища від вихідного вмісту мікроорганізмів в клінічному матеріалі).

Клінічний діагноз бактеріального вагінозу встановлюється на підставі наявності не менше ніж 3-х із 4-х критеріїв (критерії Amsel):

- виділення з піхви – густі, гомогенні, білувато-сірі, з неприємним запахом;
- значення рН вагінального виділення $> 4,5$;
- позитивний результат амінітесту (поява «рибного» запаху при змішуванні на предметному склі вагінального відокремлюваного з 10% розчином КОН у рівних пропорціях);
- виявлення «ключових» клітин при мікроскопічному дослідженні вагінального виділення.

Проводилось анкетування пацієнток для визначення медико-соціальних факторів ризику: вживання алкоголю, паління, незбалансоване харчування, надмірна вага/ожиріння, недотримання режиму дня та праці, недостатня рухова активність. контактування з токсичними речовинами на роботі або в побуті, супутня екстрагенітальна патологія. надмірні стреси в побуті і на роботі. Самооцінка свого фізичного та психічного стану за шкалою: дуже погано, погано, недобре і непогано, добре, дуже добре.

Соціально-демографічна характеристика вагітних з ВГВ здійснювали за показниками: освіта (середня, середня професійна, вища), освіта чоловіка/партнера (середня, середня професійна, вища), дохід (нижче середнього. середній. вище середнього), рід занять (безробітна, робітниця,

службовець, студентка), сімейний стан (незаміжня, заміжня, розлучена, вдова), наявність дітей (не має, 1 дитина, 2 і більше).

Для оцінки якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, у вагітних жінок з гепатитом В використано надійний міжнародно визнаний скорочений опитувальник якості життя, рекомендований ВООЗ WHOQOL-BREF [169].

Опитувальник дозволяє охарактеризувати 4 великих домени (сфери) життя:

- сфера фізичного здоров'я включає повсякденну активність, залежність від медичної допомоги, біль та дискомфорт, енергійність та слабкість, сон, відпочинок, здатність до трудової діяльності;
- сфера психічного здоров'я включає самооцінку свого зовнішнього вигляду, негативні або позитивні переживання, особисті сподівання, пам'ять та увагу;
- сфера соціальних відносин включає особисті стосунки, соціальну підтримку та сексуальну активність;
- сфера навколишнього середовища включає в себе задоволеність фінансовими ресурсами, незалежністю та фізичною безпекою, доступністю та якістю медичної допомоги, кліматом, забрудненням, шумом та транспортом.

Опитувальник включає 26 запитань (Q1-Q26) з 5-ма можливими варіантами відповідей (1-5 балів), перших 2 питання – це самооцінка якості життя та задоволення станом свого здоров'я, 24 інші питання розподіляються при аналізі за 4 доменами з підрахунком балів («сира оцінка») наступним чином:

домен D1 фізичне здоров'я = (6-Q3) + (6-Q4) + Q10 + Q15 + Q16 + Q17 + Q18

домен D2 психічне здоров'я = Q5 + Q6 + Q7 + Q11 + Q19 + (6-Q26)

домен D3 соціальні відносини = Q20 + Q21 + Q22

домен D4 навколишнє середовище = Q8 + Q9 + Q12 + Q13 + Q14 + Q23 + Q24 + Q25

Для уніфікації і можливості порівняння доменів «сира оцінка» переводиться до шкали 0-100 за формулою

$$\text{Перераховане значення} = \frac{(\text{«сира оцінка»} - \text{мін. можливе значення}) * 100}{\text{макс. можливе значення}}$$

Щоб більш детально оцінити зміни оцінки ЯЖ, пов'язаного зі станом здоров'я, вагітних з вірусним гепатитом В використано опитувальник ЯЖ при хронічних захворюваннях печінки CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaire), який валідований у багатьох країнах, зокрема використовувався і деякими вітчизняними дослідниками [132]. Опитувальник містить 29 питань, які характеризують 6 доменів:

- 1) Абдомінальні симптоми (Abdominal symptoms AS): пункти 1, 5, 17
- 2) Втома (Fatigue FA): пункти 2, 4, 8, 11, 13
- 3) Загальні симптоми (Systemic symptoms SS): пункти 3, 6, 21, 23, 27
- 4) Життєдіяльність (Activity AC): пункти 7, 9, 14
- 5) Емоційна функція (Emotional function EF): пункти 10, 12, 15, 16, 19, 20, 24, 26
- 6) Тривога (Worry WO): пункти 18, 22, 25, 28, 29

Для оцінки рівня тривоги та депресії у вагітних з ВГВ використовували визнану методику - госпітальну шкалу тривоги і депресії (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), яка містить лише 14 питань, проста для заповнення та інтерпретації.

Шкала складається з 14 тверджень, які поділяються на дві субшкали: “тривога” (непарні питання –1, 3, 5, 7, 9, 11, 13) і “депресія” (парні питання – 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14). Кожному питанню відповідають 4 варіанти відповіді, які кодуються за наростанням тяжкості від 0 балів (відсутність) до 3 балів (максимальна вираженість симптому). Для аналізу розраховується сума

показника за кожною субшкалою, отримані результати інтерпретуються наступним чином:

0-7 балів – норма (відсутність достовірно виражених симптомів тривоги або депресії);

8-10 балів – субклінічно виражена тривога або депресія;

11 балів і більше – клінічно виражена тривога або депресія.

Для жінок з ВГВ запропоновано наступну диференційовану тактику ведення, що полягає в наступному.

На етапі планування вагітності жінкам з клінічною підозрою на ВГВ провести тестування на ВГВ. Пацієнтом з відомим ВГВ статусом оцінити наявність фіброзу, вірусного навантаження та рівня HBsAg. Жінкам без прогресуючого фіброзу лікування рекомендовано відкласти на післяпологовий період. Жінку попереджають про необхідність профілактики вертикальної трансмісії ВГВ шляхом введення новонародженому HBIG та проведення вакцинації протягом 12 годин після народження. Проводяться необхідні дослідження для оцінки мікробіоцинозу піхви, за необхідності – санація, корекція мікробіоценозу. Надаються рекомендації по необхідності відмови від шкідливих звичок, притримуватись здорового способу життя. За необхідності – консультація психолога і відповідна психокорекція.

При вагітності призначення лікування ВГВ або перегляд його схем (зміна препаратів), профілактика вертикальної трансмісії нуклеотидними/нуклеозидними аналогами (НА) у III триместрі (24-28 тижнів) проводиться лікарем-інфекціоністом.

Для визначення акушерського і перинатального ризику необхідно визначити необхідні показники. При підвищеному ризику ускладнень, залежно від виявлених змін, рекомендується наступні організаційно-лікувальні заходи. Перш за все, рекомендації по відмові від шкідливих звичок, збалансованому харчуванню, прогулянках на свіжому повітрі, дотримання режиму праці та відпочинку, дозовані фізичні навантаження, сон 7-8 годин на добу. Глутаргін, що призначається за схемою: тричі на добу 0,75

г таблетованої форм, термін лікування 2 тижні, починаючи з 22 тижнів вагітності. Сполука магнію з вітаміном В6 у таблетованій формі (1 таблетка містить 470 мг лактату дигідрату, що відповідає 48 мг Mg^{2+} , та 5 мг піридоксину гідрохлориду - вітамін В6) 2 таблетки 2 рази на добу (загальна добова доза біля 200 мг Mg^{2+} та 10 мг вітамін В6) з 22 тижнів вагітності протягом 30 діб.

Пацієнткам з субклінічними та клінічними проявами тривоги та депресії рекомендована консультація психотерапевта з призначенням відповідної психокорекції (групова терапія, музикотерапія, кататимімагітивні індивідуальні сеанси психотерапії).

Для жінок з виявленими порушеннями мікробіоценозу піхви рекомендовано, за необхідності, санація відповідно до результатів обстеження та комплексний прийом вагінального та кишкового пробіотика з високим вмістом *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, що сприяє покращенню стану цілісного мікробіому організму, відновленню функції імунокомпетентних клітин, посилюючи імунітет.

Для оцінки значимості факторів ризику в балах застосовано метод експертного оцінювання - метод Дельфі. Це метод групового анкетування, що проводиться за кілька послідовних процедур, для формування групової думки про проблему. Ці процедури характеризуються основними рисами: анонімністю; керованим зворотнім зв'язком; груповою відповіддю. Зворотній зв'язок наступним чином: результати кожного туру обробляються статистичними методами і повідомляються експертам, експерти аргументують і у наступних турах вони можуть їх переглянути свої. Від туру до туру відповіді результати носять все більш стійкий характер і, коли вони перестають змінюватися, опитування припиняється. На практиці зазвичай вистачає 3-4 турів.

Первинні дані оброблені статистичними методами, які застосовують в медицині. Кількісні показники представлялись у середнього та стандартного відхилення, а якісні змінні - абсолютне число випадків та частота відсоток у групі. Оцінка відмінностей незалежних вибірок проводилась за допомогою критерія Стюдента (кількісні показники) та критерію Фішера (якісні змінні). Розраховували відношення шансів (ВШ) з 95-відсотковим довірчим інтервалом (ДІ). Критичним вважали рівень значущості $p=0,05$.

Розділ 3

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ В

Аналіз літературних джерел продемонстрував недостатність та суперечливість інформації стосовно залежності перебігу і результатів гестації у жінок, що страждають на вірусний гепатит В. Деякі автори не відмічають впливу вірусного гепатиту В у матері на ризик акушерських ускладнень, але низка дослідників все-таки наполягають на наявності підвищеного ризику певних ускладнень, перш за все це передчасні пологи, дистрес плода, асфіксія новонароджених [106, 144, 148, 157]. Більшість авторів вважають, що носіїв HBsAg ризик незначний.

У наше комплексне дослідження включено 2 групи вагітних: основна - 86 жінок з ВГВ та контрольна - 50 здорових жінок.

Діагноз виставлявся на підставі клінічного протоколу «Вірусний гепатит В у дорослих» (Наказ МОЗ України від 21.06.2016 № 613).

У перебігу HBV-інфекції виділяють 5 фаз, які можуть не завжди проявляються послідовно. При цьому враховують наявність HBeAg, рівень вірусного навантаження, концентрацію АлАТ, виявлення в печінці та, елементів запалення.

Згідно отриманих нами результатів, у обстежених вагітних з ВГВ діагностовано наступні фази захворювання. Серед позитивних на HBeAg-пацієнок у 4 (4,7 %) жінок встановлена імунотолерантна фаза, у 9 (10,5 %) відповідно фаза імунної реактивності. Серед HBeAg-негативних вагітних у 58 (67,4 %) жінок діагностована фаза неактивного носійства або імунного контролю, у інших 15 (17,4 %) жінок за протоколом встановлена так звана фаза «уникнення імунної відповіді» або HBeAg-негативний хронічний гепатит.

Аналіз розподілу не виявив суттєвої різниці між пацієнтами основної та контрольної груп (рис. 3.1). В обох групах переважала частка вагітних від 25 до 34 років (майже 70 %). У основні групі ВГВ на 20 % менша доля пацієнок

віком до 25 років і було на 45,0 % більша – жінок за 35 років, хоча статистично значимої різниці не встановлено ($p>0,05$).

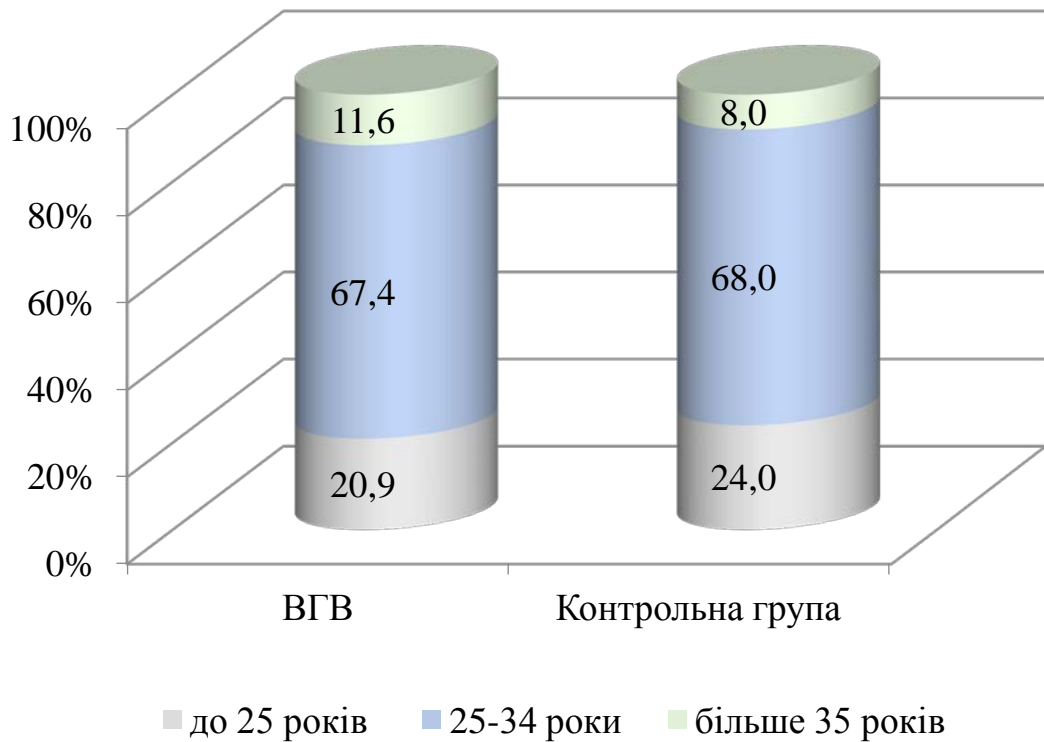


Рисунок 3.1 – Розподіл за віком обстежених пацієнток, %

На тяжкість гепатиту потенційно можуть медико-соціальні показники, які негативно впливають як на стан печінки, так і можуть ускладнювати перебіг вагітності, обумовлюючи її негативні наслідки (табл. 3.1). Отримані дані продемонстрували значно вищу частоту несприятливих факторів у основній групі обстежених вагітних. Це, в першу чергу, стосується шкідливих звичок (паління, вживання алкоголю), хоча частота і незначна у обох групах, та вона підвищена у 2-3 рази у пацієнток основної групи. Порушення здорового способу життя також часто відмічають вагітні з гепатитом В: 25,8 % пацієнток не дотримуються збалансованого режиму дня (проти 12,0 % жінок контрольної групи, $p<0,05$), 23,3 % недостатньо рухаються протягом дня (8,0 % в контролі, $p<0,05$). У 23,3 % жінок групи діагностують надмірну масу тіла аж до ожиріння (у контролі таких в 3 рази менше - 8,0 %, $p<0,05$), такі показники обумовлюються незбалансованим

харчуванням, яке відмічають 19,8 % та 8,0 % пацієток основної та контрольної груп ($p < 0,05$). 4 (4,6 %) вагітні з групи гепатиту контактують з небезпечними токсичними речовинами, чого не відмічають вагітні контрольної групи. До небезпечних факторів відноситься наявність хронічної патології серцево-судинної, ендокринні хвороби та порушення функціонування ШКТ, на які скаржилось 19,8 % жінок з гепатитом і 8,0 % пацієток контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 3.1 – Медико-соціальна характеристика обстежених пацієток
абс.ч. (%)

| Фактор | Група ВГВ, n= 86 | Контрольна група, n = 50 |
|---|---------------------|--------------------------------|
| Вживання алкоголю | 6 (6,9) | 1 (2,0) |
| Паління | 8 (9,3) | 2 (4,0) |
| Незбалансоване харчування | 17 (19,8)* | 4 (8,0) |
| Надмірна вага або ожиріння | 20 (23,3)* | 4 (8,0) |
| Порушення режиму дня та праці | 22 (25,8)* | 6 (12,0) |
| Недостатня фізична активність протягом дня | 20 (23,3)* | 5 (10,0) |
| Контакт з токсичними речовинами | 4 (4,6) | - |
| Хронічна патологія | 18 (20,9)* | 4 (8,0) |
| Стреси | 22 (25,8)* | 5 (10,0) |

Примітка. * - достовірність різниці щодо відповідного показника вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу висока частота стресів у побуті та на роботу у жінок з гепатитом (25,8 % проти 10,0 % в контролі, $p < 0,05$).

Результати самооцінки пацієнтками стану здоров'я (фізичного та психічного) та якості життя представлено на рисунку 3.2.

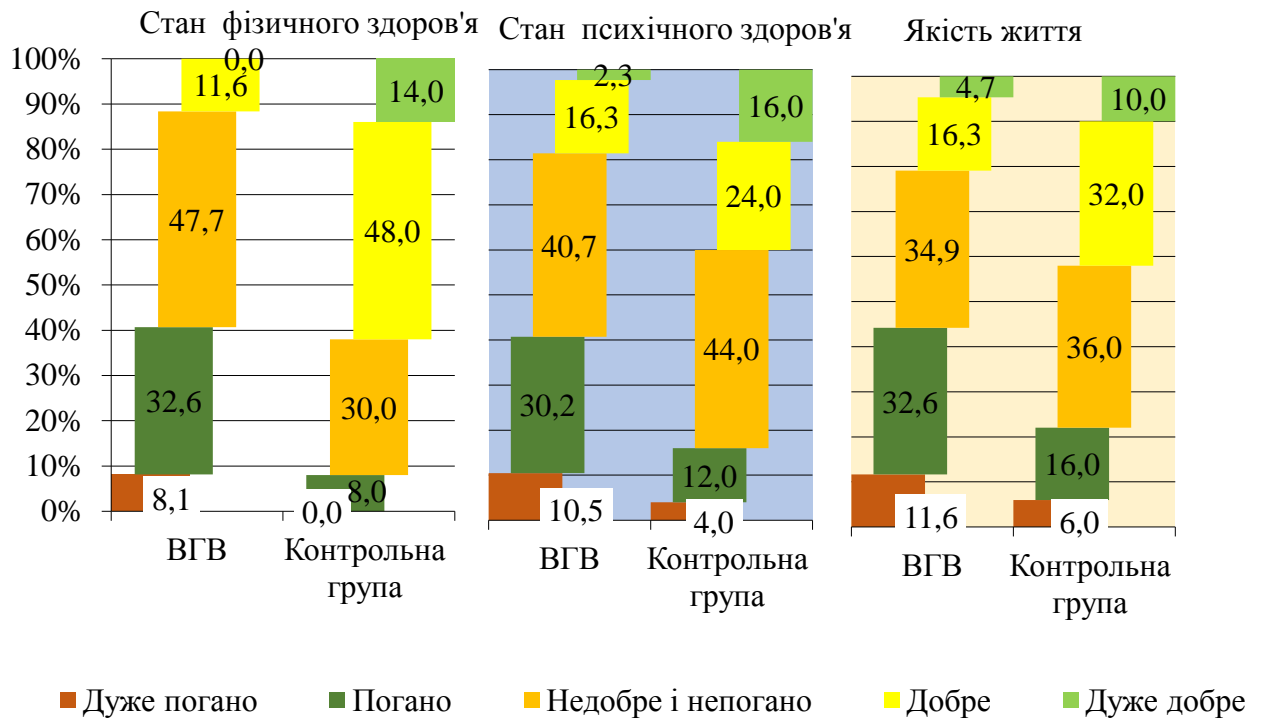


Рисунок 3.2 – Розподіл пацієток за самооцінкою стану свого здоров'я (фізичного та психічного) та якості життя

Виявлена знижена самооцінка стану здоров'я та якість життя вагітними з гепатитом В. Більшість жінок контрольної групи (62,0 %) добре і дуже добре оцінюють своє фізичне здоров'я, тоді лише 11,0 %, пацієток основної групи вважають своє фізичне здоров'я добрим, а дуже добре не оцінила жодна опитувана, при цьому 47,0 % жінок в основній групі оцінюють фізичне здоров'я як не добре і не погане (у контрольній групі таку оцінку обирали 30,0 % жінок, $p < 0,05$), 32,6 % вагітних з гепатитом обрали погану оцінку (відносно 8,0 % в контролі, $p < 0,05$), а 8,1 % навіть вважають своє фізичне здоров'я дуже поганим (в контрольній групі цей пункт не обирався).

Розподіл пацієток у групах за самооцінки стану свого психічного здоров'я і якості життя був подібним (див. рис. 3.1): . погано і дуже погано

оцінили свій стан психічного здоров'я 40,7 % пацієнок основної групи і 16,0 % жінок контрольної групи ($p < 0,05$), таким же чином оцінили відповідно 44,2 % та 22,0 % опитуваних з основної і контрольної групи якість свого життя ($p < 0,05$).

Переходячи до оцінки перебігу вірусного гепатиту в обстежених пацієнок можна відмітити наступне.

Хоча у 29 (33,7 %) пацієнок з ВГВ були відсутні скарги, що могли б бути асоційовані з вірусним гепатитом, але більша частина вагітних (66,3 %) все ж таки висувала певні скарги (рис. 3.3). Проте ці скарги не є специфічними і можуть бути обумовлені станами, пов'язаними з перебудовою різних систем організму жінки при вагітності, що підтверджує наявність подібних скарг у вагітних контрольної групи, хоча і з суттєво нижчою частотою. Найчастіше жінки з ВГВ скаржились на підвищену втомлюваність (37,2 %) та періодичну нудоту (34,9 %). Кожна п'ята жінка відмічала зниження апетиту (22,1 %) та дискомфорт у правому підребер'ї (17,4 %).

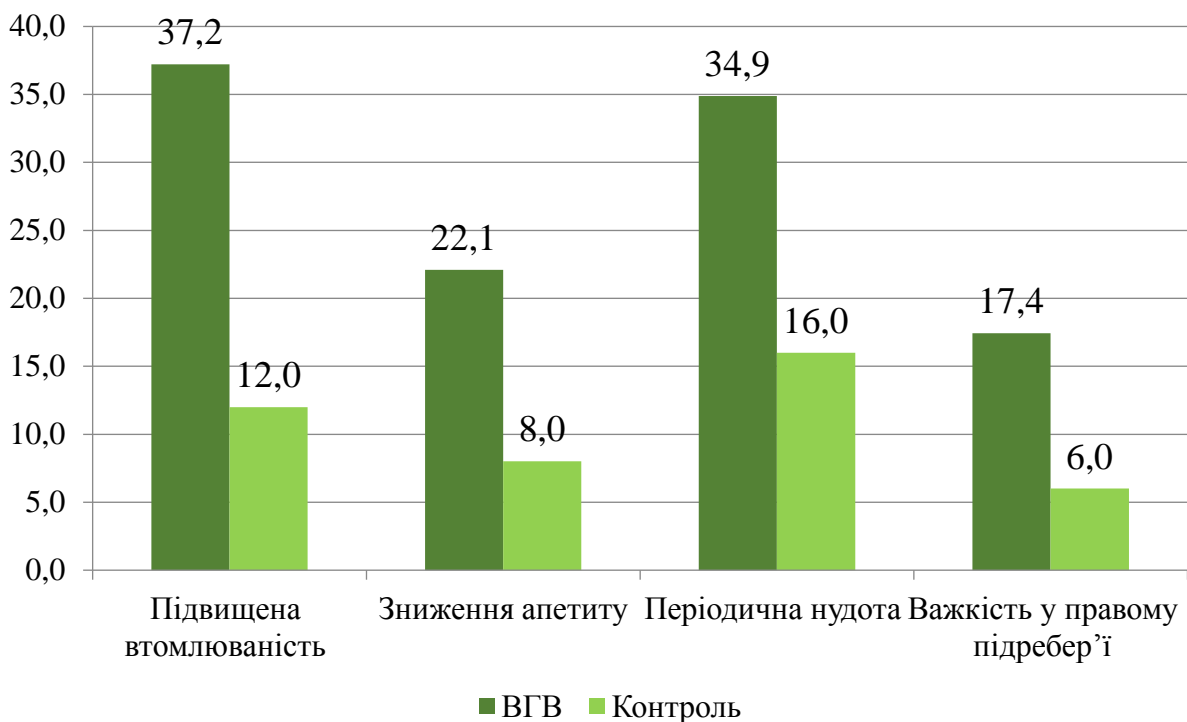


Рисунок 3.3 – Скарги, що можуть бути клінічними проявами ВГВ у вагітних, %

При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини також виявлені ознаки змін, що можуть бути пов'язані з хронічним вірусним гепатитом (табл. 3.2). Це, перш за все, гепатомегалія, що спостерігалась у 15,1 % пацієток з групи ВГВ (проти 4,0 у контрольній групі, $p < 0,05$).

Таблиця 3.2 – Ультразвукові зміни стану печінки обстежених жінок

абс.ч. (%)

| Показник | ВГВ, n= 86 | Контрольна, n = 50 |
|--|------------|--------------------|
| Збільшення розмірів печінки | 13 (15,1)* | 2 (4,0) |
| Гіперехогенність печінки | 19 (22,1)* | 3 (6,0) |
| Нечіткість судинного малюнку печінки | 24 (27,9)* | 4 (8,0) |
| Кісти печінки | 10 (11,6) | 4 (8,0) |
| Структурні зміни жовчного міхура | 22 (25,6) | 7 (14,0) |
| Прояви внутрішньопечінкового холестазу | 26 (30,2)* | 8 (16,0) |

Примітка. * - достовірність різниці щодо відповідного показника вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

Майже у третини (27,9 %) жінок основної групи спостерігалась нечіткість судинного малюнку печінки (проти 8,0 % вагітних контрольної групи, $p < 0,05$). Кісти печінки відмічались майже у однакової частки жінок в основній і контрольній групі (11,6 та 8,0 % відповідно, $p > 0,05$). У чверті (25,6 %) вагітних основної групи виявлені структурні зміни жовчного міхура, які досить часто відмічали і в контрольній групі (14,0 %, $p < 0,05$). У третини жінок діагностували прояви внутрішньопечінкового холестазу (30,2 % проти 16,0 % у контрольній групі, $p < 0,05$). Є думка, що внутрішньопечінковий холестаза часто супроводжує хронічний вірусний гепатит.

Дослідження лабораторних показників, зміни яких можуть вказувати на наявність вірусного гепатиту, відповідають його тяжкості та характеризують функціональний стан печінки, показало наступне (табл. 3.3).

Таблиця 3.3 – Лабораторні показники стану печінки

| Показник | ВГВ, n= 86 | Контрольна, n = 50 |
|---|---------------|-----------------------|
| Загальний білок, г/л | 56,2±6,1 | 68,3±5,4 |
| Загальний білірубін, мкмоль/л | 18,6±4,7 | 10,2±3,8 |
| АлАТ, од/л | (48,3±9,6)* | 12,4±3,9 |
| АсАТ, од/л | (43,7±5,4)* | 16,8±3,6 |
| Коефіцієнт де Рітіса (АсАТ/АлАТ) | (0,70±0,28)* | 1,39±0,21 |
| ЛФ, од/л | (138,4±28,5)* | 68,3±9,3 |
| ГГТП, Мод/л | (43,6±7,3)* | 18,1±4,6 |
| Глюкоза крові, ммоль/л | 5,5±0,82 | 3,6±0,45 |
| Холестерин, ммоль / л | (5,92±0,47)* | 3,7±0,31 |
| ТГ, ммоль/л | (2,0±0,23)* | 1,1±0,16 |
| Кількість тромбоцитів, 10 ⁹ /л | (208,2±15,4)* | 245,6±12,0 |
| Фібриноген, г/л | (3,9±0,24)* | 2,6±0,20 |
| Протромбіновий індекс, % | 97,5±3,5 | 93,0±2,4 |

Примітка. * - достовірність різниці щодо відповідного показника вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

Визначена тенденція до зниження загального білка та зростання загального білірубіну, яка не була достовірною, проте у частини жінок ці показники все ж виходили за межі норми. Достовірно підвищеними були печінкові проби, які відносять до основних характеристик стану печінки та маркерами можливого захворювання на гепатит – рівні аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), значення яких у кілька разів перевищували відповідні показники вагітних контрольної групи. Так, концентрація АлАТ в крові жінок основної групи склала 48,3±9,6 проти 12,4±3,9 од/л в основній та контрольній групах відповідно ($p < 0,05$), АсАТ – 43,7±5,4 проти 16,8±3,6 од/л ($p < 0,05$).

Важливим показником функціонування печінки є також співвідношення трансаміназ – коефіцієнт де Рітиса (АсАТ/АлАТ), зниження якого вважається характерним для інфекційних гепатитів. За нашими даними коефіцієнт де Рітиса склав $0,70 \pm 0,28$ проти $1,39 \pm 0,21$ ($p < 0,05$). Підвищення у 2 рази лужної фосфатази (ЛФ) у вагітних основної групи може бути як результатом навантаження на печінку при вірусному гепатиті, так і результатом змін при формуванні плацентарно-плодового комплексу.

Рівень іншого показника функціональної активності печінки, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) також виявився достовірно підвищеним ($43,6 \pm 7,3$ проти $18,1 \pm 4,6$ Мод/л відповідно, $p < 0,05$), що характерно для гепатитів. Обстеження на рівень глюкози в крові пацієнток з ВГВ встановило деяку тенденцію до його підвищення. Достовірно вищим виявився рівень холестерину ($5,92 \pm 0,47$ проти $3,7 \pm 0,31$ ммоль / л, $p < 0,05$). та тригліцеридів ($2,0 \pm 0,23$ проти $1,1 \pm 0,16$, $p < 0,05$).

Стан системи гемостазу є безпосереднім відображенням функціональної активності печінки, адже більшість факторів гемостазу синтезуються саме в печінці. Виявлена тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів склала у жінок з ВГВ $208,2 \pm 15,4 \cdot 10^9$ /л проти $245,6 \pm 12,02 \cdot 10^9$ /л у здорових вагітних, $p < 0,05$) на тлі зниження рівня фібриногену ($2,24 \pm 0,20$ проти $2,78 \pm 0,26$ г/л, $p < 0,05$) також може бути відображенням негативного впливу вірусу гепатиту.

Визначали також ступінь вірусемії – концентрація в сироватці крові ДНК вірусу, підвищення якої асоціюється з прогресуванням захворювання. За нашими даними, вірусне навантаження більше 20 000 МО/мл (або 10^5 коп/мл) відмічалось у 9 (10,5 %) вагітних з ВГВ.

Ступінь активності гепатиту оцінюють також за показниками рівня АлАТ: мінімальний – підвищення АлАТ відносно вищої границі норми (за сучасними міжнародними рекомендаціями – це 40 Од/л): слабо виражений - не більше ніж в 1,5-2 рази, низький – 3-5 разів, помірний – 6-9 разів, високий – більше, ніж в 9 разів [67].

Для оцінки ступеня враження печінки (стадії фіброзу) на сьогоднішній день використовують неінвазивні методи оцінки, які витісняють застосування біопсії: це транзиторна ультразвукова еластографія печінки (FibroScan), високовартісні комерційні тести (FibroTest – оцінка 6 маркерів крові) та прості розрахункові тести APRI (співвідношення АсАТ до рівня тромбоцитів) та FIB-4 (розрахунок на основі АСТ, АЛТ, концентрації тромбоцитів і віку). Оскільки проведення еластографії у вагітних жінок не рекомендовано, а використання FibroTest надто дороговартісне, ми обрали для оцінки стану печінки рекомендований національним протоколом «Вірусний гепатит В у дорослих», затвердженим наказом МОЗ України № 613 від 21.06.2016 року, індекс APRI, перевищенні яким рівня 1,0 асоціюється з цирозом печінки. Згідно даних літератури значення APRI менше 0,5 (або 0,7 за даними інших авторів) є з високою достовірністю маркером відсутності фіброзу та низьким ризиком розвитку цирозу печінки (стадія фіброзу F0), а значення більше 1, а особливо вище 2, асоціюється зі стадіями фіброзу F3 - численні перегородки без цирозу і F4 - цироз (класифікація результатів біопсії печінки згідно з METAVIR). Розрахунок індексу APRI у пацієток основної групи свідчить про відсутність фіброзу у переважної більшості пацієток: APRI менше 0,7 у 71 (82,6 %) і лише у 15 (17,4 %) він був у інтервалі від 0,7 включно до 1 (стадії F1 - F3), перевищення 1 (цироз F4) не було у жодної вагітної.

На рисунку 3.4 представлені узагальнені результати лабораторно-інструментальних показників перебігу вірусного гепатиту. Найчастіше з частотою 17,4 % відмічався показник «APRI більше 0,7», потім «гепатомегалія» - частота 15,1 %, частота «ВН більше 10^5 коп/мл» (20 000 Мо/мл) склала 10,5 %, з найменшою частотою (5,8 %) спостерігалось «підвищення АлАТ у 1,5 разу і вище». Оцінка активності, тяжкості та ефективності лікування гепатиту здійснюються на основі комплексного

аналізу показників клінічного стану, даних серологічного тестування, лабораторних та інструментальних даних обстеження.

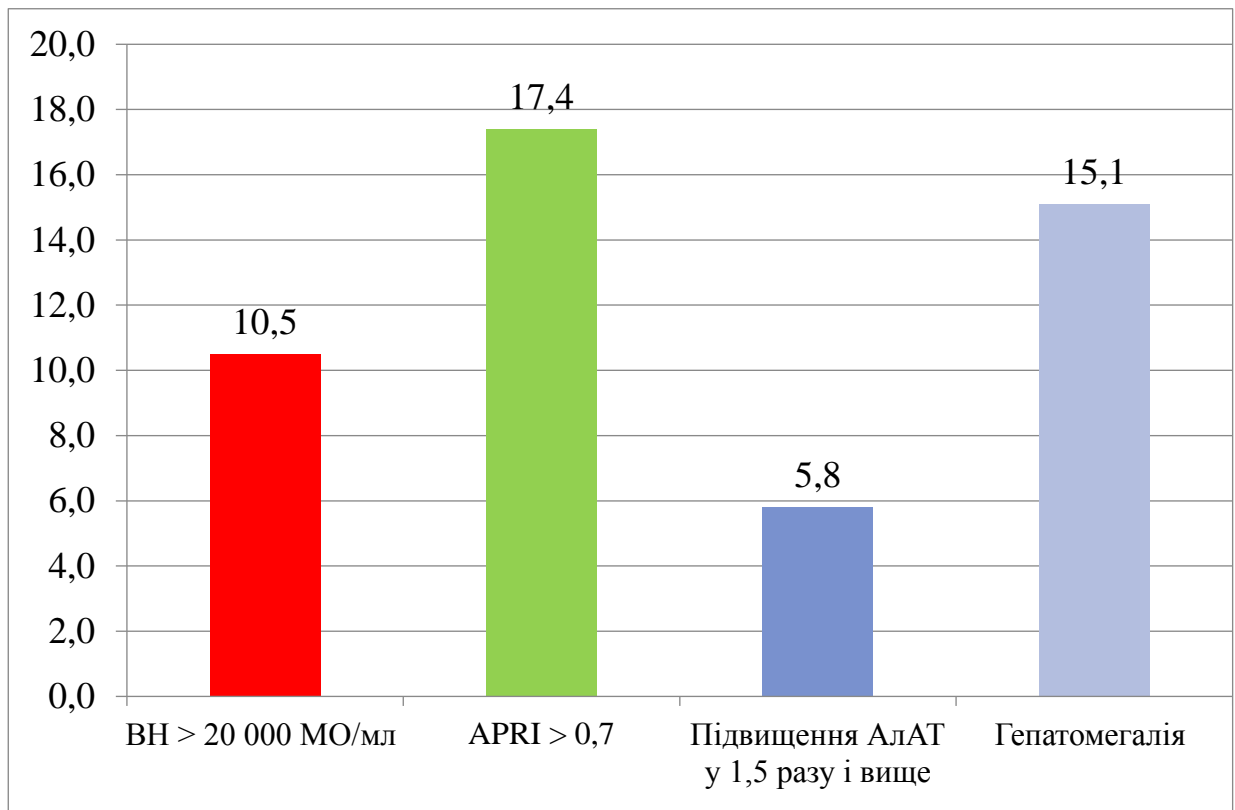


Рисунок 3.4 Лабораторно-інструментальні показники перебігу ВГВ

Що стосується акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок з ВГВ (табл. 3.4), то можна відмітити деяке збільшення частоти штучних абортів, достовірно вищу частоту акушерських і перинатальних ускладнень (20,9 проти 6,0 % в контролі, $p < 0,05$), кесаревого розтину (12,8 проти 4,0 %, $p < 0,05$) та передчасних пологів (15,1 проти 4,0 % відповідно, $p < 0,05$).

Таблиця 3.5 Акушерсько-гінекологічний анамнез вагітних з ВГВ

абс.ч. (%)

| Показник | ВГВ, n= 86 | Контрольна, n = 50 |
|---------------------------------------|------------|-----------------------|
| Першовагітні | 44 (51,2) | 30 (60,0) |
| Перші пологи | 58 (67,4) | 35 (70,0) |
| Довільні викидні | 5 (5,8) | 2 (4,0) |
| Штучні аборти | 9 (10,5) | 3 (6,0) |
| Акушерські і перинатальні ускладнення | 18 (20,9)* | 3 (6,0) |
| Кесарів розтин | 11 (12,8)* | 2 (4,0) |
| Передчасні пологи | 13 (15,1)* | 2 (4,0) |

Примітка. * - достовірність різниці щодо відповідного показника вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

Порушення мікробіому організму негативно впливає на перебіг вагітності, може стати причиною акушерських і перинатальних ускладнень, що обумовило проведення досліджень вагінальної мікробіоти у вагітних при вірусному гепатиті В. Мікроорганізми, що симбіотично живуть в організмі людини, утворюють різні колонії, переважно в шкірі, ротовій порожнині, верхніх дихальних шляхах, кишечнику і репродуктивних органах (Fan, Y.; Pedersen, O. 2021). Що стосується взаємовідносин між вірусною інфекцією та симбіотичними мікроорганізмами, вірусна інфекція, реплікація та патогенез знаходяться під впливом симбіотичних мікроорганізмів, що живуть поблизу тканин-мішеней. Однак при цьому, було висловлено припущення, що мікробіота діє системно, а не локально при вірусних інфекціях, і було запропоновано теорію осей «кишечник — кілька органів» (Kerry, R.G.; Patra, J.K.; 2018). Інакше кажучи, симбіотичну мікробіоту можна розглядати як важливий чинник, що впливає на клінічні результати при вірусній інфекції.

Зміни в мікробіоті кишечника пов'язані з вірусним гепатитом, в основному гепатитом В і С, і вони впливають на кишечник і печінку через так звану «кишково-печінкову вісь» (Grüner, N.; Mattner, J. 2021).

Проведено низку досліджень з вивчення асоціацій гепатиту В з кишковою мікробіотою (Yang, R.; Xu, Y 2018, Chen, Z.; Xie, Y.; Zhou, F.;2020), проте нами не виявлено досліджень вагінальної мікробіоти у вагітних з вірусним гепатитом В.

Концепція контролю мікробіоти визнається як нова противірусна стратегія для запобігання виникненню вірусних інфекцій та прогнозу супутніх ускладнень.

Вагінальна мікробіота відіграє ключову роль у здоров'ї та захворюваннях жіночих статевих шляхів (Bayar E, Bennett PR, 2020). Порушення складу вагінальної мікробіоти може стати причиною ускладнень вагітності, включаючи спонтанні передчасні пологи. Загальна картина протягом фізіологічної гестації полягає в тому, що вагінальна мікробіота залишається або переходить у стан *Lactobacillus* домінування (Romero R, Theis KR, Gomez-Lopez N, 2023).

Бактеріальний вагіноз (БВ) є найпоширенішою причиною вагінальних проявів у всьому світі і характеризується зміною складної флори піхви, при якій змішана мікробна флора (*Mobiluncus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium spp.*, *Prevotella spp.*, *Sneathia spp.* та ін) замінює домінуючі в нормі види *Lactobacillus* (*Lactobacillus jensenii*, *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus iners* і *Lactobacillus crispatus*). Хоча у багатьох жінок з БВ симптоми відсутні, характер симптомів БВ варіюється від рясних виділень з неприємним запахом до помірного збільшення білих виділень, які здаються однорідними, низької в'язкості і іноді покривають слизову оболонку піхви (Nasioudis D, Linhares IM, 2016).

При мікроскопічному дослідженні піхвових виділень спостерігали вищу частоту запальної реакції (превалювання лейкоцитів над

епітеліальними клітинами) і переважання інших видів мікроорганізмів над лактобацилами в групі жінок з вірусним гепатитом В.

Відомо, що при фізіологічній вагітності кількість представників мікроаерофільних бактерій (*Gardnerella vaginalis* і *Lactobacillus spp.*) співвідноситься на користь переважання *Lactobacillus spp.* Проведені дослідження показали, що якщо у вагітних з ВГВ частіше відмічались зміни вагінального мікробіому, в основному за рахунок представників мікроаерофільних бактерій (*G. vaginalis* та *Lactobacillus spp.*): підвищувався вміст *G. vaginalis* та знижувався вміст *Lactobacillus spp.* При цьому відзначалося також підвищення облігатно-анаеробних грампозитивних мікроорганізмів (*Eubacterium spp.*). Цитологічне дослідження виявило нормальний біоценоз (явища цитолізу, велику кількість лактобактерій, наявність «голих» ядер епітелію) у більшості (70,0 %) жінок контрольної групи (рис. 3.5 а), тоді як більш ніж у половини (66,3 %) жінок основної групи спостерігався запальний процес, обумовлений патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами (рис. 3.5 б-ж): коковою (стрептококи) та диплококовою інфекцією, анаеробними мікроорганізмами (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*), мікоплазмами (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma*), грибами (*Candida Spp.*), найпростішими (*Chlamidia Trachomatis*, *Trychomonas vaginalis*).

Підрахунок балів за методикою Ньюджента дозволив оцінити стан вагінального біоцинозу як фізіологічний (до 4 балів) у чверті (25,6 %) пацієток основної групи і третини (34,0 %) жінок контрольної групи (рис. 3.6). Діагноз бактеріальний вагіноз згідно цієї методики (від 7 до 10 балів) у жінок з ВГВ виставлявся у 1,5 разу частіше (27,9 проти 18,0 % в контрольній групі), і хоча ця різниця статистично не була достовірною, вона могла обумовити виникнення акушерських ускладнень у частини жінок.

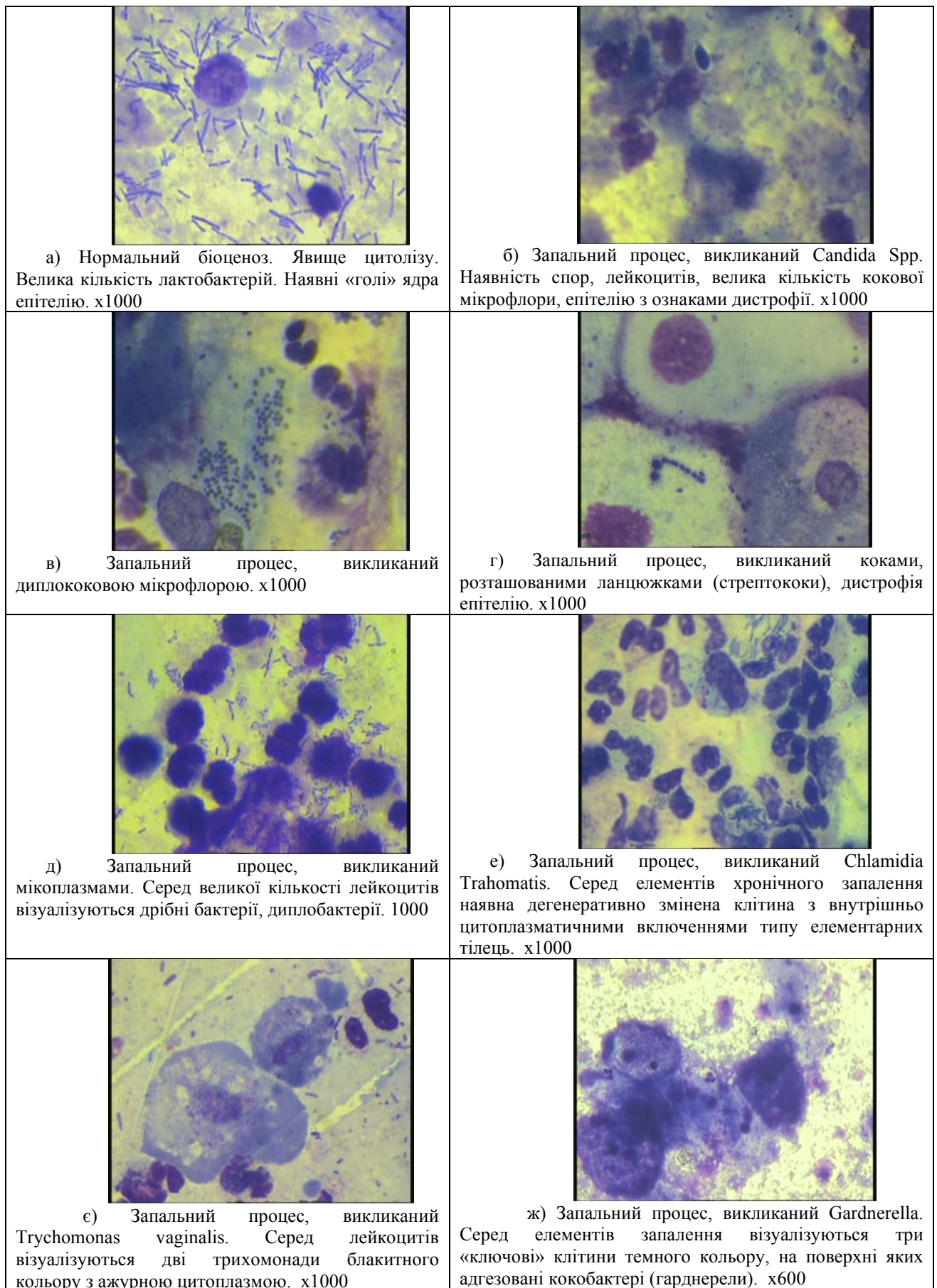


Рисунок 3.5 - Цитограма. Фарбування за Паппенгеймом (а – контрольна група, б-ж – запальний процес у пацієток основної групи)

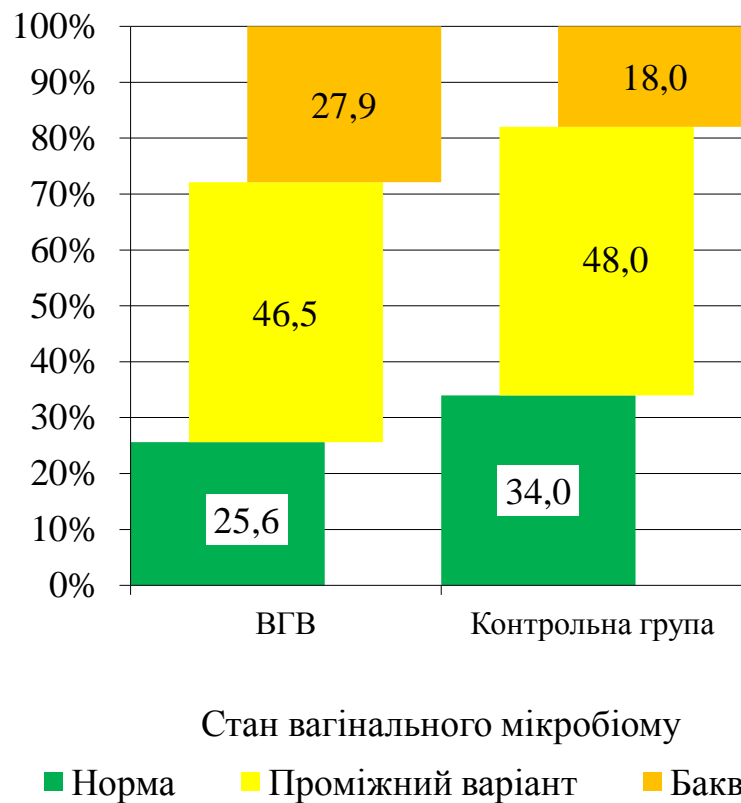


Рисунок 3.6 – Розподіл вагітних у групах за станом вагінального біоцинозу (критерії Ньюджента)

Частота клінічних симптомів бактеріального вагінозу (табл. 3.5) за критеріями Amsel у пацієток основної групи мала тенденцію до підвищення без достовірної різниці показників. Частота скарг, пов'язаних з дискомфортом у ділянці статевих органів, також не мала достовірної різниці, хоча на «печію» скаржилось у 1,5 разу більше вагітних з ВГВ.

У вагітних з гепатитом проспективне дослідження перебігу вагітності продемонструвало зростання частоти гестаційних і перинатальних ускладнень (табл. 3.6). Анемію першої половини вагітності встановлено у 26,7 % пацієток проти 14,0 % жінок контрольної групи ($p < 0,05$). 30,2 % жінок з гепатитом скаржились на прояви раннього гестозу, у контрольній групі таких було у 3 рази менше (10,0 %, $p < 0,05$), у третини (29,1 %) жінок основної

групи спостерігали ознаки загрози переривання (відносно 10,0 % в контролі, $p < 0,05$), у 2 (2,3 %) пацієнок стався викидень.

Таблиця 3.5

Частота клінічних проявів бактеріального вагінозу, абс.ч. (%)

| Симптоми | ВГВ, n= 86 | Контрольна, n = 50 |
|---|------------|--------------------|
| Критерії Amsel: | | |
| патологічні виділення з неприємним запахом | 17 (19,8) | 7(14,0) |
| pH вагінального виділення >4,5 | 21 (24,4) | 9 (18,0) |
| позитивний амінітест | 15 (17,4) | 6 (12,0) |
| виявлення «ключових» клітин при мікроскопічному дослідженні | 22 (25,6) | 10 (20,0) |
| Скарги: | | |
| свербіж статевих органів | 15 (17,4) | 8(16,0) |
| печія | 13 (15,1) | 5 (10,0) |
| диспареунія | 7 (8,1) | 3(6,0) |

У 17,4 % вагітних в основній групі діагностовано гестаційний діабет, що у 4 рази перевищує відповідний показник контрольної групи (4,0 %, $p < 0,05$), подібні дані відмічають і інші автори. У 29,1 % вагітних з гепатитом анемія ускладнювала і II половину гестаційного процесу (відносно 18,0 % у контрольній групі), у 18,6 % пацієнок спостерігали ознаки загрози передчасних пологів (відносно 6,0 % у контролі, $p < 0,05$). Ознаки плацентарної дисфункції відмічали у 31,4 % обстежених основної групи (проти 8,0 % жінок в контролі, $p < 0,05$). Клінічними проявами плацентарних порушень був дистрес плода у 26,7 % та затримка розвитку плода у 14,0 % пацієнок основної групи (відповідно проти 6,0 % та 4,0 % у групі контролю,

$p < 0,05$ у кожному випадку). Характерним проявом інфекції у вагітної жінки вважається багатоводдя, яке спостерігали у 17,4 % обстежених основної групи і лише проти 2,0 % в контролі ($p < 0,05$).

Таблиця 3.6 –Перебігу вагітності обстежених пацієнток

абс.ч. (%)

| Показник | Група ВГВ, n= 86 | Контрольна група, n = 50 |
|-------------------------------|------------------|--------------------------|
| Анемія I половини вагітності | 23 (26,7)* | 7 (14,0) |
| Ранній гестоз | 26 (30,2)* | 5 (10,0) |
| Загроза переривання | 25 (29,1)* | 5 (10,0) |
| Викидень | 2 (2,3)* | - |
| Анемія II половини вагітності | 25 (29,1) | 9 (18,0) |
| Гестаційний діабет | 15 (17,4)* | 2 (4,0) |
| Загроза передчасних пологів | 16 (18,6)* | 3 (6,0) |
| Прееклампсія | 9 (10,5) | 2 (4,0) |
| Плацентарна дисфункція | 27 (31,4)* | 4 (8,0) |
| Дистрес плода | 23 (26,7)* | 3 (6,0) |
| Затримка росту плода | 12 (14,0)* | 2 (4,0) |
| Багатоводдя | 15 (17,4)* | 1 (2,0) |

Примітка. * - достовірність різниці щодо відповідного показника вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

Пологи у жінок з гепатитом (табл. 3.7) також відбувались з ускладненнями. Оперативне розродження проведено 20,9 % пацієнток основної і 12,0 % жінок контрольної групи. Суттєво підвищена (у 4 рази) відносно групи контролю частота передчасних пологів: 16,3 % проти 4,0 % ($p < 0,05$). Можна відмітити тенденцію до підвищення частоти передчасного виливу навколоплодових вод і зростання тривалості безводного проміжку.

Звертає увагу суттєве підвищення частоти для дистресу в пологах (до 18,6 % з 8,0 % в контролі, $p < 0,05$) та надмірної крововтрати (відповідно до 15,1 % проти 4,0 %, $p < 0,05$).

Таблиця 3.7 –Перебіг пологів обстежених жінок

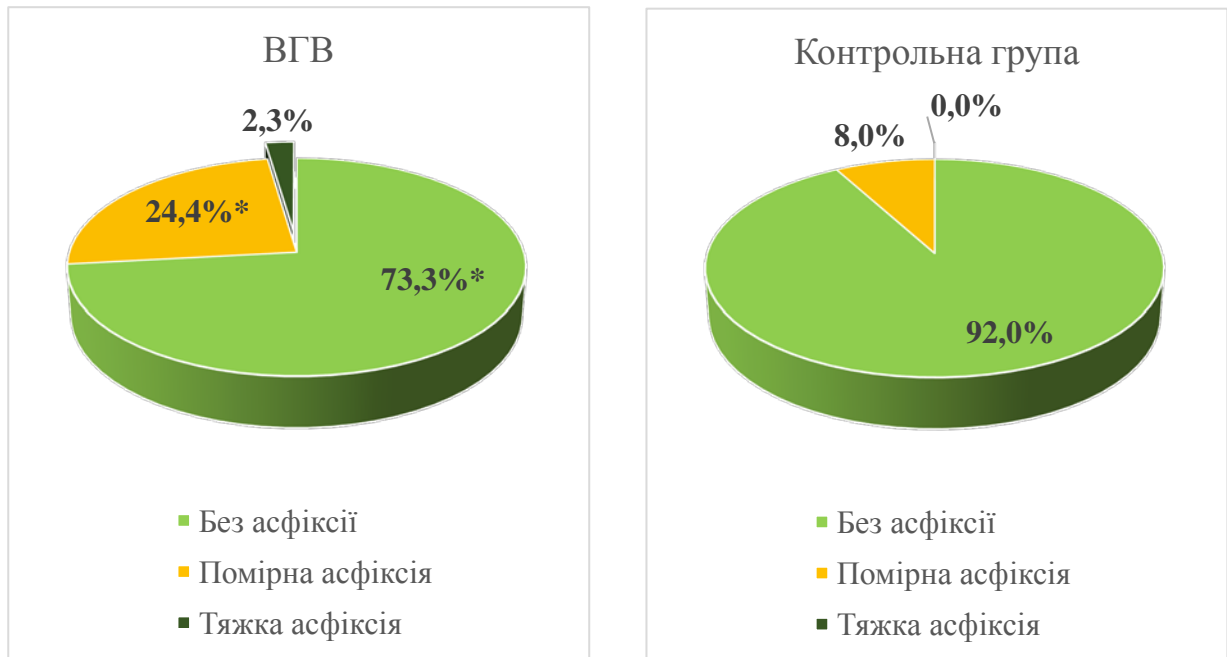
| Ускладнення | абс.ч. (%) | |
|--|------------|--------------------|
| | ВГВ, n= 86 | Контрольна, n = 50 |
| Кесарів розтин | 18 (20,9) | 6 (12,0) |
| Передчасні пологи | 14 (16,3)* | 2 (4,0) |
| Передчасний вилив навколоплодових вод | 16 (18,6) | 5 (10,0) |
| Безводний проміжок тривалістю понад 8 год. | 12 (14,0) | 3 (6,0) |
| Слабкість пологової діяльності | 14 (16,3) | 6 (12,0) |
| Дистрес плода | 16 (18,6)* | 4 (8,0) |
| Надмірна крововтрата (понад 0,5 % маси тіла) | 13 (15,1)* | 2 (4,0) |

Примітка. * - достовірність різниці щодо відповідного показника вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

Виявлено порушення стану дітей одразу після народження (рис. 3.7). У 26,7 % новонароджених від матерів з гепатитом за оцінка за шкалою Апгар вказує на стан асфіксії відносно 8,0 % таких дітей у матерів з контрольної групи ($p < 0,05$). В контрольній групі діагностували асфіксію помірною ступеня, тоді у стан 2 (2,3 %) дітей в основній групі оцінено як «тяжка асфіксія».

У новонароджених матерів з гепатитом В відмічено також ознаки інших порушень (табл. 3.8). Зокрема це знижена маса тіла при народженні: 19,7 % дітей в основній групі мали масу нижче 2500 г, що більш ніж у 6

разів вище відповідного показника в контрольній групі (3,0 %, $p < 0,05$). Ознаки гіпотрофії відмічені у 11,6 % дітей в основній групі та у 4,0 % - в контрольній ($p < 0,05$). Надмірна втрата ваги також з високою частотою встановлена в основній групі (15,1 % проти 2,0 % контролю, $p < 0,05$). У 7 (8,1 %) новонароджених основної групи спостерігали висипку, кон'юктивіт, омфаліт, пневмонію, що може свідчити про внутрішньоутробне інфікування.



Примітка. * - достовірна різниця відносно значення показника дітей жінок контрольної групи ($p < 0,05$)

Рисунок 3.7 Розподіл пацієнток за станом дітей при народженні, %

У 18,6 % дітей основної групи відмічали різноманітні розлади неонатальної адаптації, найчастіше порушення терморегуляції, підвищена нейро-рефлекторна збудливість, гастроінтестинальний синдром, м'язева гіпотонія (проти 8,0 % випадків в контрольній групі, $p < 0,05$).

У 2 (2,3 %) дітей від матерів з ВГВ діагностовано внутрішньоутробне інфікування гепатитом В (позитивна ПЛР у 3 та 6 місяців життя). У матерів цих дітей гепатит В був у фазі реплікації з високим рівнем вірусного

навантаження, вагітність у них перебігала з ознаками загрози переривання, передчасних пологів, плацентарної дисфункції, дистресу плода і багатоводдя.

Таблиця 3.8 – Показники порушень стану новонароджених обстежених жінок

| Показник | абс.ч. (%) | |
|---------------------------------------|---------------------|-----------------------------|
| | Група ВГВ, n= 86 | Контрольна група, n = 50 |
| Маса тіла при народженні нижче 2500 г | 17 (19,7)* | 3 (3,0) |
| Гіпотрофія | 10 (11,6)* | 2 (4,0) |
| Надмірна втрата маси тіла більше 10% | 13 (15,1)* | 1 (2,0) |
| Ознаки ВУІ | 7 (8,1) | - |
| Розлади неонатальної адаптації | 16 (18,6)* | 4 (8,0) |

Примітка. * - достовірність різниці щодо відповідного показника вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

Можемо зробити наступні висновки.

У переважної більшості (67,4 %) вагітних з вірусним гепатитом В діагностована фаза неактивного носійства, у 27,9 % - реплікативна фаза (HBeAg-позитивний або HBeAg-негативний хронічний гепатит В).

Для вагітних з гепатитом характерна вища частота негативних медико-соціальних факторів: шкідливих звичок, нездорового способу життя (у 25,8 % недотримання режиму дня, у 23,3 % недостатність фізичної активності), у 23,3 % - збільшення маси тіла та або ожиріння при незбалансованому харчуванні у 19,8 %, у 4,6 % - контакти з токсичними речовинами, у 19,8 % - хронічна соматична патологія (серцево-судинні або ендокринні розлади, порушення функції шлунково-кишкового тракту), обтяжувала стан чверті жінок основної групи, у 25,8 % - надмірні стреси в сім'ї чи на роботі.

Опитування пацієнток виявило у жінок з ВГВ низьку самооцінку стану здоров'я як фізичного (оцінка «погано» і «дуже погано» - 42,7 %), так і психічного (найнижчі оцінки – 40,7 %), якості життя (44,2 % - низькі оцінки).

Такі низькі показники самооцінки психічного здоров'я спонукали більш детально оцінити психологічні зміни у обстежених жінок, що буде описано в наступних розділах роботи.

Специфічних клінічних проявів гепатиту у обстежених вагітних не відмічалось, проте 66,3 % вагітних з ВГВ висувала окремі скарги щодо свого самопочуття, які не є специфічними і можуть бути обумовлені станами, пов'язаними з вагітністю. Найчастіше жінки з ВГВ скаржились на підвищену втомлюваність (37,2 %) та періодичну нудоту (34,9 %), зниження апетиту (22,1 %) та дискомфорт у правому підребер'ї (17,4 %).

При УЗД обстеженні 15,1 % пацієнток виявлена гепатомегалія, у 27,9 % - спостерігалась нечіткість судинного малюнку печінки, у 30,2 % - прояви внутрішньопечінкового холестазу. Відмічено також зміни лабораторних показників, які характерні для порушень функціонування печінки при вірусних гепатитах: достовірне зростання рівнів трансаміназ при зниженні коефіцієнта де Рітиса, підвищення концентрації лужної фосфатази, глутамілтранспептидази, холестерину та тригліцеридів. Виявлена відносна тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів у жінок з ВГВ склала $208,2 \pm 15,4 \cdot 10^9/\text{л}$ проти $245,6 \pm 12,0 \cdot 10^9/\text{л}$ у здорових вагітних, $p < 0,05$) на тлі зниження рівня фібриногену ($3,9 \pm 0,24$ проти $2,6 \pm 0,20$ г/л, $p < 0,05$) також може бути відображенням негативного впливу вірусу гепатиту і спонукало нас до більш детального вивчення стану системи гемостазу.

Узагальнені результати лабораторно-інструментальних показників перебігу вірусного гепатиту В свідчать, що найчастіше (17,4 %) відмічався показник «APRI у інтервалі 0,7-1» (фіброз стадії F1 - F3), потім «гепатомегалія» - частота 15,1 %, частота вірусного навантаження більше 10^5 коп/мл склала 10,5 %, з найменшою частотою (5,8 %) спостерігалось «підвищення АлАТ у 1,5 разу і вище».

Дослідження стану біоценозу показало, що більш ніж у половини (66,3 %) жінок основної групи спостерігався запальний процес, обумовлений патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами. Діагноз бактеріальний вагіноз згідно методики Ньюджента у жінок з ВГВ виставлявся у 1,5 разу частіше (27,9%), що могло обумовити виникнення акушерських ускладнень у частини жінок.

Вагітність у жінок з вірусним гепатитом В найчастіше ускладнюється раннім гестозом (30,2 %), загрозою переривання вагітності (29,1 %), плацентарною дисфункцією (31,4 %), гестаційним діабетом (17,4 %), анемією I та II половини вагітності (26,7 та 29,1 %), дистресом плода (26,7 %), затримкою росту плода (14,1 %), багатоводдям (17,4 %), викиднями (2,3 %). Шляхом кесаревого розтину розроджено 20,9 % пацієток, у 16,3 % відбулись передчасні пологи, дистрес плода в пологах відмічено у 18,6 %, надмірна крововтрата – у 15,1 %. Асфіксія при народженні відмічена у 26,7 % дітей, 2,3 % асфіксія тяжкого ступеня. У 19,7 % дітей знижена маса при народженні, у 11,6 % - гіпотрофія, у 8,1 % - ознаки внутрішньоутробного інфікування, у 18,6 % - різноманітні дизадаптаційні синдроми (гастроінтестинальний, м'язева гіпотонія, нейро-рефлекторна збудливість, порушення терморегуляції). У 2,3 % дітей матерів з гепатитом у фазі реплікації з високим вірусним навантаженням, діагностовано внутрішньоутробне інфікування вірусним гепатитом В (позитивна ПЛР у 3 та 6 місяців життя).

Згідно нашим досліджень, у 44,2 % вагітних з вірусним гепатитом спостерігаються акушерські та перинатальні ускладнення, для визначення патогенезу та факторів ризику таких ускладнень подальший аналіз будемо проводити у двох підгрупах основної групи: 38 жінок з акушерськими та перинатальними ускладненнями (група ВГВ1), 48 вагітних – без суттєвих гестаційних ускладнень (група ВГВ2).

Розділ 4

**СТАН СУДИННОЇ РЕГУЛЯЦІЇ У ВАГІТНИХ
З ВІРУСНИМ ГЕПТИТОМ В**

У печінці відбувається синтез факторів згортання в їхніх інгібіторів, що свідчить про її ключове значення у гемостазі, як первинному, так і вторинному. Порушення функції печінки обумовлює негативні зрушення гемостазу, при чому навіть при збереженому балансі згортуючої і протизгортуючої ланок знижується резерв гемостазу.

Як гостра, так і хронічна патологія печінки супроводжується системними порушеннями системи гемостазу з розладами, що проявляються поєднаними порушеннями згортання, фібринолізу і тромбоцитарної системи. Зниження гепатоцелюлярної синтетичної функції додатково до порушення коагуляції призводить і до тромбоцитопенія різного ступеня, яка часто є ознакою як гострих, так і хронічних захворювань печінки. Як правило, зменшення числа тромбоцитів, спостерігається ще до клінічних проявів, обумовлених наростанням печінкової дисфункції. Отже, тромбоцитопенія може використовуватись в якості неінвазивного біомаркеру порушення стану печінки як клініко-діагностичний інструмент [131].

При беззаперечній наявності різноманітних порушень гемостазу, кровотечі не часто спостерігаються у пацієнтів з печінковими розладами. У 80-х роках минулого сторіччя сформульована гіпотеза, що для захворювань печінки характерна знижена гемостатична рівновага, яка є результатом злагодженого зниження про- та антигемостатичних факторів [131]. При цьому такий баланс є надзвичайно нестабільним і тому легко може бути порушений різними екзо- або ендгенними факторами (серед яких інфекція, кровотеча, цироз, інвазивні процедури, терапія протромботичними препаратами). Нещодавні дані підтвердили гіпотезу про змінений баланс гемостазу в результаті паралельного зниження про- та антигемостатичних факторів у хворих з патологією печінки [139].

При цьому поряд зі зниженням прокоагулянтних факторів згортання та тромбоцитопенією, у пацієнтів з патологією печінки можуть спостергатись ознаки гіперкоагуляції, що частково пояснює більшу поширеність тромботичних ускладнень, ніж кровотеч у таких пацієнтів [156].

Для хронічних захворювань печінки притаманне підвищення фактора фон Віллебранда (VWF) в крові, що також компенсує зниження кількості тромбоцитів і відновлює гемостатичний баланс. При цьому у пацієнтів із цирозом печінки знижується вміст плазмової металопротеази ADAMTS13, яка розщеплює високомолекулярні види VWF на менші мультимери VWF, які є і менш прогемостатичними, що сприяє VWF-опосередкованій адгезії тромбоцитів до ендотелію в ділянках пошкодження судин [138].

Судинний ендотелій судин володіє цілою низкою різноманітних функцій, серед яких регуляція гемостаза, тонуусу судин, імунних відповідей на пошкодження судин, підтримка їх проникності. Цими життєво важливими процесами керують кілька молекулярних механізмів, але найбільш критичним з них є сигнальний шлях оксиду азоту.

NO володіє потужними вазоактивними, протизапальними та антиоксидантними властивостями, відіграє ключову роль у підтримці судинного гомеостазу. У сучасній концепції ендотеліальної дисфункції (ЕД) провідне місце відводиться порушенням секреції оксиду азоту, які призводять протромботичних та прозапальних порушень стінки судин, дисбалансу судинного гомеостазу [59].

Публікації, присвячені дослідженням змін гемостазу та функції ендотелію при вірусному гепатиті В нечисельні, не вироблено спільної думки щодо патогенезу порушень гемостазу та ЕД у цієї категорії пацієнтів. Так, одні автори пропонують протитромботичну терапію для контролю запалення у пацієнтів з хронічним гепатитом (Aiolfi R, Sitia, 2015), інші - навпаки вважають, що VWF опосередковує профілактику гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів з хронічним гепатитом В (Xiang Q, Tao JS, 2022).

Досліджували показники системи гемостазу у вагітних з ВГВ у термінах 14-16 тижнів вагітності. Основну групу склали 86 вагітних з ВГВ, контролем слугували дані та 50 вагітних без інфекційних захворювань печінки.

З даних таблиці 4.1 видно, що у жінок основної групи спостерігаються певні відмінності у показниках судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу. Перш за все це – достовірне зниження кількості тромбоцитів ($208,2 \pm 15,4$ проти $245,6 \pm 12,0 \cdot 10^9/\text{л}$ у жінок контрольної групи, $p < 0,05$).

Таблиця 4.1 – Судинно-тромбоцитарна ланка системи гемостазу у вагітних з гепатитом

| Показник | Група ВГВ, n= 86 | Контрольна група, n = 50 |
|---|----------------------|--------------------------------|
| Кількість тромбоцитів, $10^9/\text{л}$ | $(208,2 \pm 15,4)^*$ | $245,6 \pm 12,0$ |
| Тромбоцитарні індекси: | | |
| • Середній об'єм тромбоцитів MPV, фл | $7,2 \pm 0,4$ | $6,8 \pm 0,5$ |
| • Ширина розподілення тромбоцитів за об'ємом PDW, % | $14,7 \pm 0,5$ | $13,6 \pm 0,5$ |
| • Тромбокрит PCT, % | $0,185 \pm 0,012$ | $0,164 \pm 0,009$ |
| АДФ-індукована агрегаційна функція тромбоцитів, % | $(71,4 \pm 3,8)^*$ | $61,1 \pm 3,5$ |
| Фактор фон Віллебранда, U/ml | $0,84 \pm 0,12$ | $0,52 \pm 0,07$ |

Примітка. * - достовірність різниці щодо відповідного показника вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

Відповідно до зниження кількості тромбоцитів відбуваються їх якісні зміни, на що вказують тромбоцитарні індекси: зростає доля молодих крупніших тромбоцитів – середній об'єм тромбоцитів MPV підвищується відносно контрольної групи, та ширина розподілення тромбоцитів по об'єму

PDW дещо підвищується тромбокрит PCT. При цьому достовірно зростає АДФ-індукована агрегаційна здатність тромбоцитів ($71,4 \pm 3,8$ проти $61,1 \pm 3,5$ % в контролі, $p < 0,05$), що можна розглядати як компенсаторну реакцією на відносну тромбоцитопенію. Важливим є зростання рівня фактору фон Віллебранда ($0,84 \pm 0,12$ U/ml у жінок основної групи проти $0,52 \pm 0,07$ U/ml у контрольній групі, $p < 0,05$), що, по-перше, через стимуляцію тромбопоезу компенсує тромбоцитопенію, а, по-друге, свідчить про пошкодження ендотелію.

Також у пацієток основної групи проаналізували стан вторинного гемостазу (табл. 4.2), його фактори синтезується в печінці. Встановлено у пацієток з ВГВ зниження вмісту фібриногену до $2,24 \pm 0,20$ г/л відносно $2,78 \pm 0,20$ г/л в контрольній групі ($p < 0,05$).

Таблиця 4.2 – Коагуляційна ланка системи гемостазу у вагітних жінок з ВГВ

| Показник | ВГВ, n= 86 | Контрольна група, n = 50 |
|--------------------------|----------------------|--------------------------|
| Фібриноген, г/л | $(2,24 \pm 0,20)^*$ | $2,78 \pm 0,26$ |
| Протромбіновий індекс, % | $85,5 \pm 4,0$ | $94,0 \pm 3,4$ |
| Час рекальцифікації, с | $87,9 \pm 3,5$ | $96,2 \pm 4,7$ |
| МНС, ум.од. | $0,91 \pm 0,07$ | $1,06 \pm 0,04$ |
| АЧГЧ, с | $34,2 \pm 0,85$ | $32,0 \pm 1,1$ |
| D-димер, мг/л | $(195,0 \pm 10,1)^*$ | $171,3 \pm 8,6$ |

Примітка. * - достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Деяке зниження рівня ПТІ, скорочення часу рекальцифікації та зменшення МНС при відносному зростанні АЧГЧ вказує на тенденцію до збільшення коагуляційного потенціалу, що підтверджено і достовірним підвищенням вмісту D-димеру у вагітних з ВГВ.

Перспективний клініко-статистичний аналіз показав, що у 38 (44,2 %) вагітних з ВГВ спостерігались різноманітні акушерські та перинатальні ускладнення. Для вивчення особливостей стану системи гемостазу в основній групі виділено 2 підгрупи: 38 пацієток з акушерськими та перинатальними ускладненнями (група ВГВ1), 48 вагітних – без суттєвих гестаційних ускладнень (група ВГВ2).

Аналіз стану первинного гемостазу (табл. 4.3) встановлено, що у жінок 1-ї групи при відносній тромбоцитопенії спостерігається як зростання показників анізоцитозу тромбоцитів, так і достовірне підвищення їх агрегаційних властивостей (АДФ-індукована агрегація тромбоцитів склала у групі ВГВ1 $75,4 \pm 3,4$ проти $66,1 \pm 3,1$ % в групі ВГВ2, $p < 0,05$), що відображає протромботичну направленість змін системи гемостазу при акушерських і перинатальних ускладненнях. Маркером ендотеліальної дисфункції при цьому є статистично значиме підвищення концентрації фактора фон Віллебранда (до $1,04 \pm 0,11$ U/ml проти $0,71 \pm 0,07$ U/ml, $p < 0,05$).

Таблиця 4.3 – Стан судинно-тромбоцитарної ланки системи гемостазу при акушерських і перинатальних ускладненнях у жінок з ВГВ

| Показник | ВГВ1, n= 38 | ВГВ2, n = 48 |
|---|---------------------|-------------------|
| Кількість тромбоцитів, 10^9 /л | $205,4 \pm 17,4$ | $222,6 \pm 10,3$ |
| Тромбоцитарні індекси: | | |
| • MPV Середній об'єм тромбоцитів, фл | $6,9 \pm 0,6$ | $6,1 \pm 0,5$ |
| • PDW Ширина розподілення тромбоцитів по об'єму, % | $16,4 \pm 0,7$ | $14,0 \pm 0,8$ |
| • PCT Тромбокрит, % | $0,194 \pm 0,023$ | $0,173 \pm 0,015$ |
| Агрегаційна функція тромбоцитів (АДФ-індукована), % | $(75,4 \pm 3,4)^*$ | $66,1 \pm 3,1$ |
| Фактор фон Віллебранда, U/ml | $(1,04 \pm 0,11)^*$ | $0,71 \pm 0,07$ |

Примітка. * - достовірність різниці щодо відповідного показника вагітних групи ВГВ2 ($p < 0,05$).

У показниках коагуляційної ланки жінок з акушерськими і перинатальними ускладненнями (табл. 4.4) намічається тенденція до гіперкоагуляції (зниження ПТІ, часу рекальцифікації та МНО при незначному підвищенні АЧТЧ). При цьому достовірно відносно зростання D-димеру пацієток цієї групи вказує на ризик тромбоутворення у частини (середнє значення показника склало $211,3 \pm 10,8$ проти $183,3 \pm 9,5$ мг/л, $p < 0,05$). Слід також відмітити, що у частини жінок спостерігалась гіпокоагуляційна направленість системи гемостазу, що і проявилось геморагічними проявами.

Таблиця 4.4 – Стан коагуляційної ланки системи гемостазу при акушерських і перинатальних ускладненнях у жінок з ВГВ

| Показник | ВГВ1, n= 38 | ВГВ2, n = 48 |
|--------------------------|----------------------|-----------------|
| Фібриноген, г/л | $2,18 \pm 0,16$ | $2,32 \pm 0,20$ |
| Протромбіновий індекс, % | $80,3 \pm 3,8$ | $86,7 \pm 4,3$ |
| Час рекальцифікації, с | $85,2 \pm 3,6$ | $90,7 \pm 4,1$ |
| МНС, ум.од. | $0,88 \pm 0,09$ | $0,96 \pm 0,06$ |
| АЧТЧ, с | $32,4 \pm 1,125$ | $30,5 \pm 0,9$ |
| D-димер, мг/л | $(211,3 \pm 10,8)^*$ | $183,3 \pm 9,5$ |

Примітка. * - достовірність різниці щодо відповідного показника вагітних групи ВГВ2 ($p < 0,05$).

Приходимо до висновку, що у вагітних з ВГВ стан системи гемостазу характеризується як нестійка рівновага, яка може легко порушитись під впливом різноманітних зовнішніх і внутрішніх чинників. Саме це і відбувається при акушерських і перинатальних ускладненнях.

Ендотелій судин, стан судинної стінки разом з системою гемостазу складають судинний гомеостаз. Ендотелій має величезне значення в у регуляції процесів в організмі як в нормі, так і при патології. Численні

дослідження продемонстрували провідну роль ендотеліальної дисфункції у патологічному перебігу вагітності.

Пошкодження ендотелію судин внаслідок тривалої системної запальної реакції організму на хронічні інфекції в подальшому призводить до виникнення атеросклерозу [45].

Також проведена низка досліджень, які засвідчують підвищений ризик серцево-судинних ускладнень, обумовлених ендотеліальною дисфункцією при вірусі гепатиту С (HCV) (Petta S, Torres D, 2012). Ця ендотеліальна дисфункція, на думку авторів, в основному пов'язана зі стійким запальним станом, пов'язаним із цим захворюванням

Нещодавні дослідження підтвердили гіпотезу, що при гепатиті В зростає ризик атеросклерозів внаслідок ендотеліальної дисфункції [125].

Відсутність досліджень ендотеліальної функції у вагітних з ВГВ обумовили необхідність дослідження провідних маркерів стану ендотелію.

У жінок з гепатитом згідно отриманих результатів (табл.4.5), виявлена тенденція до зростання рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1) - потужного вазоконстриктору.

Рецептори ЕТ-1 присутні в різних тканинах, включаючи ендотелій, гладком'язові клітини судин, адипоцити та гепатоцити. Фізіологічна секреція ЕТ-1 у здорових людей підтримує тонус судин і метаболічну функцію. Зростання концентрації ЕТ-1 в крові спостерігають при різних патологічних станах, зокрема при ожирінні та інсулінорезистентності [85].

Підвищення секреції ЕТ-1 відбувається як реакція на різні подразники: гострий та хронічний стрес, гіпоксію та інше [70]. Гіпоксія викликає зростання виробництва ЕТ-1 ендотеліальними клітинами та адипоцитами, що спостерігається при патології печінки з її тяжким ураженням [61], прееклампсією [126].

У наших дослідженнях виявлено статистично значиме зниження концентрації оксиду азоту у пацієток з ВГВ до $2,3 \pm 0,17$ μ /моль проти $3,9 \pm 0,28$ μ /моль в контрольній групі ($p < 0,05$).

Таблиця 4.5 – Стан ендотеліальної функції у вагітних з ВГВ

| Показник | ВГВ, n= 86 | Контрольна група, n = 50 |
|-------------|-------------|--------------------------|
| ЕТ-1, пг/мл | 12,4±1,5 | 7,8±1,2 |
| NO, γ/моль | (2,3±0,17)* | 3,9±0,28 |

Примітка. * - достовірність різниці щодо відповідного показника вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

Оксид азоту раніше розглядали лише в якості потужного вазодилататора, сьогодні вважають універсальним регулятором. Доведена провідна роль порушень синтезу NO у виникненні низки патологічних процесів. Крім розслаблення гладких м'язів судин, NO є нейромедіатором, регулює запалення, апоптозу, відіграє важливу роль у репродукції. Вплив NO залежить від його концентрації: фізіологічно низька концентрація має нейропротекторний і цитопротекторний вплив, високі рівні NO індукують апоптоз, здійснює протимікробний вплив, проте набуває прозапальних та цитотоксичних властивостей. Нещодавно опубліковані результати досліджень ролі NO у ішемічно-реперфузійних процесах в печінці [71].

Встановлений знижений вміст оксиду азоту, з одного боку, може свідчити про захисну роль відносно клітин печінки (значних розладів стану печінки не відмічалось у більшості жінок), але, з іншого, може негативно впливати на перебіг вагітності, на що вказують зміни показників функції ендотелію при наявності акушерських і перинатальних ускладнень (табл. 4.6). При цьому встановлені суттєві зміни обох досліджуваних показників: зниження рівня у пацієток групи ВГВ1 ($1,9 \pm 0,23$ γ/моль проти $2,8 \pm 0,18$ γ/моль у жінок групи ВГВ1, $p < 0,05$) та зростання вмісту ЕТ-1 ($16,8 \pm 1,7$ пг/мл проти $9,2 \pm 1,6$ пг/мл відповідно у підгрупах ВГВ1 та ВГВ2, $p < 0,05$). Подібні зміни можуть бути маркерами гіпоксії, протромботичних і

запальних процесів, що призводить до плацентарної дисфункції, гестаційних розладів, страждання плода.

Таблиця 4.6 – Показники ендотеліальної функції при акушерських і перинатальних ускладненнях у жінок з ВГВ

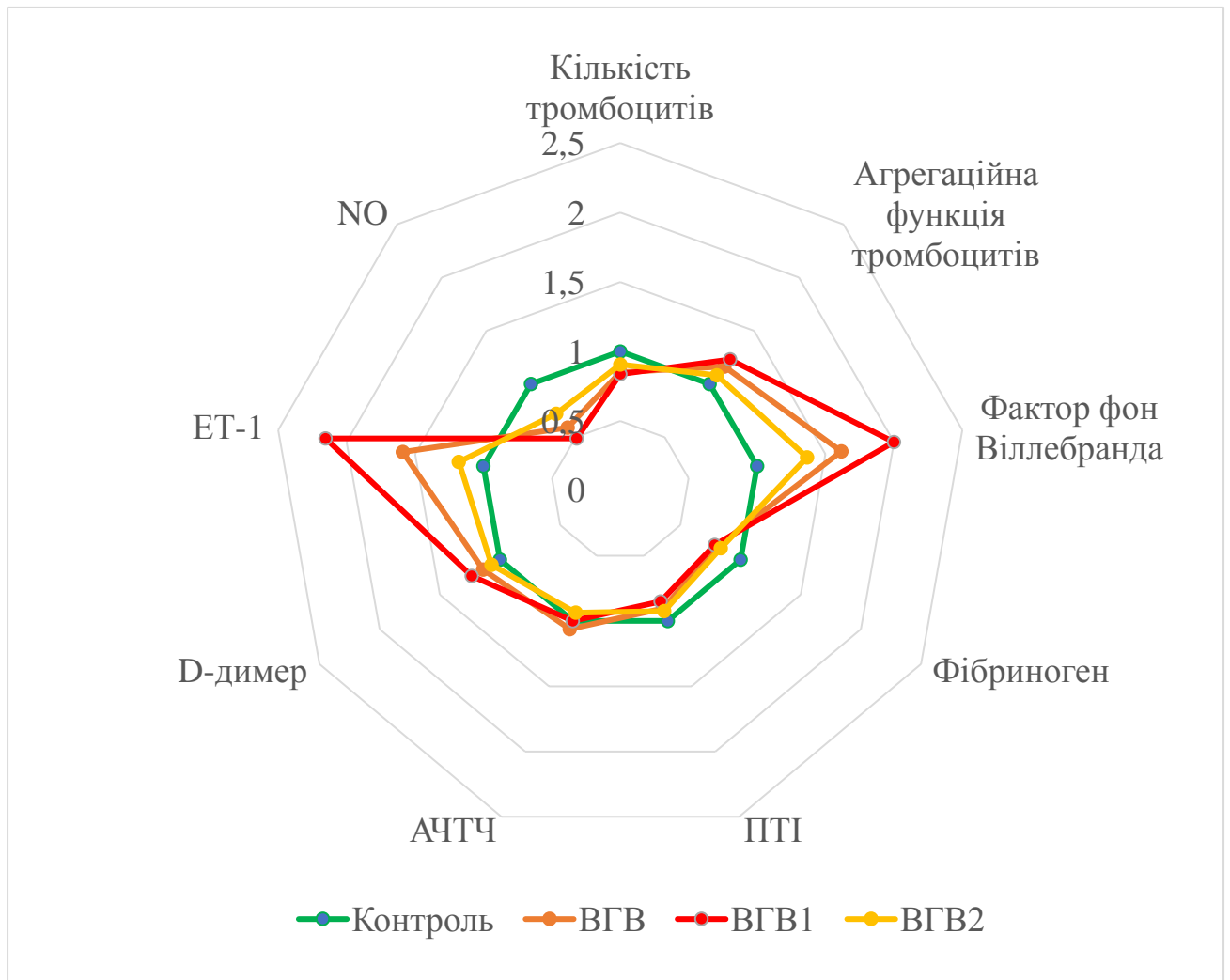
| Показник | ВГВ1, n= 38 | ВГВ2, n = 48 |
|-------------|----------------|-----------------|
| Et-1, пг/мл | (16,8±1,7)* | 9,2±1,6 |
| NO, γ/моль | (1,9±0,23)* | 2,8±0,18 |

Примітка. * - достовірність різниці щодо відповідного показника вагітних групи ВГВ2 ($p < 0,05$).

Узагальнюючи дані, отримані при дослідженні показників судинного гемостазу ми представили їх у вигляді схеми (рис. 4.1), що ілюструє направленість змін системи гемостазу та стану ендотелію за основними показниками. Якщо у жінок групи ВГВ та ВГВ 2 стан досліджених систем перебуває у певному балансі, то у вагітних з акушерськими і перинатальними ускладненнями цей хиткий баланс порушується у бік протромботичних змін з виразними ознаками ендотеліальної дисфункції. При цьому серед показників систему гемостазу особливо виділяється підвищення рівня фактору фон Вілебранда, який одночасно є маркером порушення ендотелію, що і підтверджується виявленим дизбалансом ендотеліальних показників ї (достовірне підвищення концентрації Et-1 при зниженні вмісту NO).

Вагітні з вірусним гепатитом В характеризуються нестійкою рівновагою системи гемостазу. У судинно-тромбоцитарній ланці системи гемостазу спостерігається відносно знижена кількість тромбоцитів тлі підвищення їх агрегаційних властивостей та високого вмісту фактора фон Вілебранда. Зміни в коагуляційній ланці – це зниження рівня фібриногену

при деякому зменшенні ПТІ, укорочення часу рекальцифікації, зниженні МНС та подовженні АЧТЧ.



Примітка. За одиницю було прийнято значення показників жінок контрольної групи

Рисунок 4.1 – Схематичне зображення направленості змін стану судинного гомеостазу у вагітних з ВГВ та при наявності акушерських і перинатальних ускладнень (підгрупи ВГВ1 та ВГВ2)

Нестійка рівновага системи гемостазу при вірусному гепатиті В у вагітних жінок легко порушується зовнішніми і внутрішніми негативними факторами, як це і відбувається при акушерських і перинатальних ускладненнях: при відносній тромбоцитопенії спостерігається деяке підвищення індексів анізоцитозу і суттєве зростання агрегаційних

властивостей тромбоцитів, що відображає протромботичну направленість змін системи гемостазу, яка підтверджується і зростанням вмісту D-димеру. Маркером ендотеліальної дисфункції при цьому є статистично значиме підвищення концентрації фактора фон Вілебранда.

Провідною ланкою в патогенезі акушерських і перинатальних ускладнень при вірусному гепатиті В поряд з протромботичними змінами системи гемостазу є ендотеліальна дисфункція (знижена концентрація оксиду азоту при підвищенні вмісту ендотеліну-1).

Розділ 5
ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНИЙ СТАН ВАГІТНИХ З
ВІРУСНИМ ГЕПТИТОМ В

Якість життя (ЯЖ), а особливо її зміни при різноманітних захворюваннях сьогодні привертає увагу багатьох дослідників. Адже на сьогодні одним з критеріїв ефективності лікування патологічних станів є не тільки зменшення симптомів хвороби, а і відновлення якості життя, повернення до стану задоволення життям, почуття благополуччя. Дослідженнями встановлено, що при хронічному гепатиті В якість життя пацієнтів знижена. При неефективності протівірусного лікування, прогресуванні хвороби, порушенні стану печінки фізичні та психічні аспекти якості життя пацієнтів дедалі погіршуються, що проявляється відчуттями втоми, невпевненості в собі, зниження працездатності, тривожністю, депресивними станами, роздратованістю, агресивністю та іншими негативними психоемоційними проявами [25, 131, 132].

При вагітності кожна жінка тією чи іншою мірою турбується про стан свого здоров'я, плода та майбутньої дитини, адже специфічність вагітності в тому, що вона не є захворюванням, але при цьому характеризується незвичними відчуттями та змінами на біохімічному, фізіологічному та анатомічному рівнях. Жінка у цьому стані більш фізично і психічно вразлива, вона не може регулювати зміни, які з нею відбуваються, що посилює почуття невпевненості. На емоційний стан вагітних впливають також коливання рівнів гормонів, що може призводити до психологічних розладів, таких як тривога і депресія. Навіть при фізіологічному перебігу вагітності у соматично здорової жінки може знижуватись здатність до виконувати звичайних повсякденних справ. Зміни на фізичному, духовному і соціальному рівнях у різних термінах гестації беззаперечно позначаються на ЯЖ вагітних жінок. [35].

Якість життя у сприйнятті вагітної жінки є важливим аспектом концепції перинатального здоров'я, яке охоплює всі сфери (фізичну, психологічну, соціальну) та яке перебуває під впливом зовнішніх та внутрішніх подій, що відбуваються з жінкою при вагітності. ЯЖ є одним з маркерів рівня та якості медичної допомоги, що можна використовувати для оцінки ефективності медичних втручань. Оцінка ЯЖ жінки у пренатальному періоді дає додаткову характеристику цього важливого етапу і може допомогти в оцінці ризику акушерських і перинатальних ускладнень [99].

За даними різних авторів, відомо що порушення психічного здоров'я у вагітної негативно впливають на саму жінку, плід та новонародженого, можуть мати шкідливий на подальше життя дитини [123]. Серед розладів психічного здоров'я при вагітності найчастіше відмічають тривогу і депресію [111]. Частота депресії у вагітних жінок з країн, де рівень доходу на душу населення низький складає біля 15 % [69]. Цей стан зазвичай асоціюється з іншими розладами психіки, високим рівнем стресового навантаження, порушенням стосунків в сім'ї, зокрема з партнером [89].

Якість життя, обумовлена станом здоров'я має особливе значення при вагітності, яка до того ж обтяжена захворюванням на гепатит В, що розглядається в нашому дослідженні.

Медичний персонал, який проводить дослідження, надає учасницям опитувань детальні пояснення щодо мети та методів дослідження, наголошує на добровільній участі, анонімності отриманих результатів, конфіденційності даних та можливості на будь-якому етапі припинити участь в дослідженні. Всі учасниці підписали інформовану письмову згоду. Під час всього часу дослідження пацієнтки мали змогу звернутись до дослідника з питаннями і отримати необхідні роз'яснення.

Було розроблено багато інструментів для вимірювання якості життя, пов'язаного зі станом здоров'я пацієнта. Існує два типи таких інструментів: загальні інструменти і конкретні інструменти. Загальні інструменти надають дані про стан здоров'я та якість життя, незалежно від патології або навіть за

відсутності патології, і можуть використовуватися в загальній популяції. Вони застосовуються, коли метою вимірювання є порівняння груп або окремих осіб із різними станами здоров'я. Конкретні вимірювання якості життя зосереджені на оцінці даних, які є специфічними для захворювання. Пацієнтів не можна порівнювати з іншими хворими на інші патології. Ці спеціальні інструменти призначені для конкретної групи пацієнтів, які страждають від певної патології.

Нами було проведено попереднє опитування самооцінки пацієнтками свого стану фізичного та психічного здоров'я, якості життя (див. розд. 3). Виявлено, що вагітні з ВГВ досить низько оцінюють стан свого здоров'я та якість життя, що спонукало нас до більш глибокого вивчення психоемоційного стану та ЯЖ обстежених жінок та аналізу ролі їх порушень у виникненні гестаційних ускладнень. Крім того, чверть жінок відмічала надмірні стреси в побуті і на роботі.

Насамперед, було проаналізовано соціально-демографічні показники пацієнток з ВГВ (табл. 5.1).

Як бачимо, за рівнем освіти самих жінок і їх партнерів, доходом, сімейним станом та наявністю дітей суттєвої різниці відносно соматично здорових вагітних не відмічається. Достовірно вищим відносно контрольної виявився лише відсоток службовців (44,2 проти 30,0 % відповідно, $p < 0,05$).

Аналіз соціально-демографічної характеристики вагітних підгруп ВГВ1 та ВГВ2 (табл. 5.2) виявив деякі відмінності між ними. Частка жінок підгрупи ВГВ1, які вважають свій дохід меншим за середній, виявилась достовірно більшою і склала 44,7 % відносно 20,8 % ($p < 0,05$), доля робітниць у 2 рази менша (15,8 % проти 31,3 %, $p < 0,05$).

Кожна п'ята жінка підгрупи ВГВ1 розлучена (21,1 % проти 4,2 % в групі ВГВ2, $p < 0,05$), відповідно відсоток заміжніх - менший була (57,9 % проти 85,4 %, $p < 0,05$). Також достовірно розрізнялись розподіли пацієнток у групах щодо наявності дітей: значно більше жінок підгрупи ВГВ1 не мали дітей (78,9 проти 58,3 %, $p < 0,05$).

Таблиця 5.1 Соціально-демографічна характеристика вагітних з ВГВ

| Показник | ВГВ, n= 86 | | Контрольна група, n = 50 | |
|-----------------------------|------------|-------|--------------------------|------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % |
| Освіта: | 24 | 27,9 | 15 | 30,0 |
| – середня | | | | |
| – середня професійна | 26 | 30,2 | 16 | 32,0 |
| – вища | 36 | 41,9 | 19 | 38,0 |
| Освіта чоловіка (партнера): | 29 | 33,7 | 18 | 36,0 |
| – середня | | | | |
| – середня професійна | 28 | 32,6 | 17 | 34,0 |
| – вища | 29 | 33,7 | 15 | 30,0 |
| Дохід: | 28 | 32,6 | 13 | 26,0 |
| – нижче середнього | | | | |
| – середній | 54 | 62,8 | 33 | 66,0 |
| – вище середнього | 4 | 4,7 | 4 | 8,0 |
| Рід занять: | 17 | 19,8 | 13 | 26,0 |
| – безробітна | | | | |
| – робітниця | 21 | 24,4 | 14 | 28,0 |
| – службовець | 38 | 44,2* | 15 | 30,0 |
| – студентка | 10 | 11,6 | 8 | 16,0 |
| Сімейний стан | 12 | 14,0 | 5 | 10,0 |
| – незаміжня | | | | |
| – заміжня | 63 | 73,3 | 40 | 80,0 |
| – розлучена | 10 | 11,6 | 4 | 8,0 |
| – вдова | 1 | 1,2 | 1 | 2,0 |
| Наявність дітей | | | | |
| – не має | 58 | 67,4 | 35 | 70,0 |
| – 1 дитина | 24 | 27,9 | 11 | 22,0 |
| – 2 і більше | 4 | 4,7 | 4 | 8,0 |

Примітка. * - достовірність різниці щодо відповідного показника вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

Таблиця 5.2 Соціально-демографічна характеристика вагітних підгруп ВГВ1 та ВГВ2

| Показник | ВГВ1, n= 38 | | ВГВ2, n = 48 | |
|-----------------------------|----------------|-------|-----------------|------|
| Освіта: | 10 | 26,3 | 14 | 29,2 |
| – середня | | | | |
| – середня професійна | 9 | 23,7 | 17 | 35,4 |
| – вища | 19 | 50,0 | 17 | 35,4 |
| Освіта чоловіка (партнера): | 12 | 31,6 | 17 | 35,4 |
| – середня | | | | |
| – середня професійна | 15 | 39,5 | 13 | 27,1 |
| – вища | 11 | 28,9 | 18 | 37,5 |
| Дохід: | 18 | 47,4* | 10 | 20,8 |
| – нижче середнього | | | | |
| – середній | 17 | 44,7* | 37 | 77,1 |
| – вище середнього | 1 | 2,6 | 3 | 6,3 |
| Рід занять: | 7 | 18,4 | 10 | 20,8 |
| – безробітна | | | | |
| – робітниця | 6 | 15,8* | 15 | 31,3 |
| – службовець | 19 | 50,0 | 19 | 39,6 |
| – студентка | 6 | 15,8 | 4 | 8,3 |
| Сімейний стан | 7 | 18,4 | 5 | 10,4 |
| – незаміжня | | | | |
| – заміжня | 22 | 57,9* | 41 | 85,4 |
| – розлучена | 8 | 21,1* | 2 | 4,2 |
| – вдова | 1 | 2,6 | 0 | 0,0 |
| Наявність дітей | 30 | 78,9* | 28 | 58,3 |
| – не має | | | | |
| – 1 дитина | 7 | 18,4* | 17 | 35,4 |
| – 2 і більше | 1 | 2,6 | 3 | 6,3 |

Примітка. * - достовірність різниці щодо відповідного показника вагітних групи ВГВ2 ($p < 0,05$).

Для оцінки якості життя, пов'язаного зі здоров'ям у вагітних жінок з гепатитом В порівняно з вагітними контрольної групи використано надійний міжнародно визнаний скорочений опитувальник якості життя, рекомендований ВООЗ WHOQOL-BREF. З отриманих результатів опитування, відображених в таблиці 5.3, видно, що за основними доменами WHOQOL-BREF відмічається тенденція до зниження показників ЯЖ у вагітних з ВГВ відносно контролю, яка проте не досягає статистично значимої різниці в доменах D2 Психічне здоров'я, D3 Соціальні відносини та D4 Навколишнє середовище.

Таблиця 5.3 Якість життя вагітних з ВГВ згідно опитувальника WHOQOL-BREF, бали

| Домени WHOQOL-BREF | ВГВ, n= 86 | Контрольна група, n = 50 |
|-------------------------------------|------------|--------------------------|
| D1 Фізичне здоров'я: | | |
| – «сира оцінка» | 20,7±2,6 | 25,6±3,8 |
| – оцінка за шкалою 0-100 балів | 46,2±4,8* | 63,7±5,4 |
| D2 Психічне здоров'я: | | |
| – «сира оцінка» | 20,8±2,7 | 22,8±2,6 |
| – оцінка за шкалою 0-100 балів | 60,2±4,9 | 69,4±4,7 |
| D3 Соціальні відносини: | | |
| – «сира оцінка» | 11,1±2,6 | 11,9±2,3 |
| – оцінка за шкалою 0-100 балів | 69,2±4,0 | 72,8±4,2 |
| D4 Навколишнє середовище: | | |
| – «сира оцінка» | 24,5±3,9 | 26,3±4,1 |
| – оцінка за шкалою 0-100 балів | 53,4±5,8 | 57,7±6,3 |
| Q1 Самооцінка якості життя | 2,64±0,45* | 4,12±0,50 |
| Q2 Самооцінка задоволення здоров'ям | 2,67±0,48* | 4,20±0,57 |

Примітка. * - достовірність різниці щодо відповідного показника вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

При цьому перерахована до шкали 0-100 бальна оцінка домену D1 Фізичне здоров'я достовірно знижена на 27,5 % ($46,2 \pm 4,8$ проти $63,7 \pm 5,4$ балу в контрольній групі, $p < 0,05$), що вагітні з ВГВ частіше відчували біль та дискомфорт, нестачу енергії, втомлюваність та обмеження у повсякденній та професійній активності, порушення сну. Найменше змінювались оцінки у сфері соціальних відносин та навколишнього середовища. При цьому звертає на себе увагу той факт, що самооцінка якості життя і задоволення здоров'ям достовірно знижена у вагітних основної групи відносно контрольної: Q1 $2,64 \pm 0,45$ проти $4,12 \pm 0,50$ балу ($p < 0,05$) та Q2 $2,67 \pm 0,48$ проти $4,20 \pm 0,57$ ($p < 0,05$). Жінки з ВГВ найнижче оцінили сферу фізичного здоров'я, а найвище – сферу соціальні відносини, тоді як соматично здорові жінки найнижче оцінювали навколишнє середовище, а найвище – психічне здоров'я.

Встановлено статистично значиме зниження ЯЗ згідно опитувальника WHOQOL-BREF у вагітних з акушерськими і перинатальними ускладнень (табл. 5.4) у всіх сферах, крім сфери, що характеризує зовнішнє середовище, хоча і цій сфері спостерігалось зменшення перерахованої до діапазону 0-100 оцінки на 16,5 %. Найгірше свою ЯЖ пацієнтки підгрупи ВГВ1 оцінюють в домені фізичного здоров'я, оцінка якого знижена на 40 % ($38,4 \pm 5,4$ проти $63,1 \pm 6,2$ балу у пацієнток підгрупи ВГВ2, $p < 0,05$). У сферах психічного здоров'я і соціальних відносин (домени D2 та D3 відмічено зниження оцінки на 23,6 та 28,7 % відповідно. Найвищу оцінку ЯЖ в обох підгрупах респондентки надали домену соціальних відносин, а найнижчу в підгрупі ВГВ1 – домену фізичного здоров'я, а в підгрупі ВГВ2 – домену навколишнього середовища. У жінок з гепатитом та акушерськими і перинатальними ускладненнями значно знижена самооцінка як якості життя, так і задоволеності станом здоров'я: всі оцінки були в діапазоні від 1 балу (дуже погано) до 3 балів (ні погано, ні добре), переважала оцінка 2 бали (погано). Пацієнтки підгрупи ВГВ2 найчастіше характеризували свою ЯЖ як

«ні погано, ні добре» (3 бали)), а стан свого здоров'я вважали добрим (4 бали).

Таблиця 5.4 Якість життя вагітних з ВГВ та акушерськими і перинатальними ускладненнями згідно опитувальника WHOQOL-BREF, бали

| Домени WHOQOL-BREF | ВГВ1, n= 38 | ВГВ2, n = 48 |
|-------------------------------------|----------------|-----------------|
| D1 Фізичне здоров'я: | | |
| – «сира оцінка» | 17,2±2,3 | 24,6±2,8 |
| – оцінка за шкалою 0-100 балів | 38,4±5,4* | 63,1±6,2 |
| D2 Психічне здоров'я: | | |
| – «сира оцінка» | 18,4±3,0 | 22,5±2,8 |
| – оцінка за шкалою 0-100 балів | 53,6±4,5* | 70,2±5,0 |
| D3 Соціальні відносини: | | |
| – «сира оцінка» | 9,8±2,9 | 12,3±2,5 |
| – оцінка за шкалою 0-100 балів | 55,2±4,6* | 77,4±4,8 |
| D4 Навколишнє середовище: | | |
| – «сира оцінка» | 22,3±3,6 | 25,8±4,3 |
| – оцінка за шкалою 0-100 балів | 48,2±5,9 | 57,7±6,3 |
| Q1 Самооцінка якості життя | 2,12±0,31* | 3,22±0,36 |
| Q2 Самооцінка задоволення здоров'ям | 2,32±0,40* | 4,16±0,42 |

Примітка. * - достовірність різниці щодо відповідного показника вагітних групи ВГВ2 ($p < 0,05$).

Щоб більш детально оцінити зміни оцінки ЯЖ, пов'язаного зі станом здоров'я вагітних з ВГВ використано опитувальник ЯЖ при хронічних захворюваннях печінки CLDQ, який валідований у багатьох країнах, зокрема використовувався і деякими вітчизняними дослідниками. Хоча спеціалізовані опитувальники, до яких відноситься CLDQ, застосовуються до пацієнтів з певною патологією, враховуючи, що вагітність і гепатит можуть супроводжуватись подібними симптомами (втома, абдомінальні розлади і

т.п.) порівняння провели і з контрольною групою (табл. 5.5). За отриманими результатами ЯЖ у вагітних з гепатитом достовірно знижена у домені AS Абдомінальні симптоми ($4,71 \pm 0,37$ балу проти $5,93 \pm 0,18$ балу у жінок контрольної групи, $p < 0,05$) та WO Тривога ($3,89 \pm 0,29$ проти $5,13 \pm 0,42$, $p < 0,05$).

Таблиця 5.5 Якість життя вагітних з ВГВ згідно опитувальника CLDQ, бали

| Домени CLDQ | ВГВ, n= 86 | Контрольна група, n = 50 |
|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| AS Абдомінальні симптоми | $4,71 \pm 0,37^*$ | $5,93 \pm 0,18$ |
| FA Втома | $3,72 \pm 0,31$ | $4,21 \pm 0,40$ |
| SS Загальні симптоми | $4,79 \pm 0,39$ | $5,82 \pm 0,51$ |
| AC Життєдіяльність | $5,12 \pm 0,37$ | $5,94 \pm 0,55$ |
| EF Емоційна функція | $4,58 \pm 0,49$ | $5,16 \pm 0,61$ |
| WO Тривога | $3,89 \pm 0,29^*$ | $5,13 \pm 0,42$ |

Примітка. * - достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Аналіз оцінки ЯЖ у вагітних з ВГВ при акушерських і перинатальних ускладненнях (підгрупа ВГВ1) згідно опитувальника CLDQ. (табл. 5.6) виявив зниження оцінки симптомів, які можуть бути пов'язані з гепатитом, за всіма доменами, але достовірність різниці щодо пацієток підгрупи виявлено за двома доменами, а саме абдомінальні симптоми, такі як біль у животі, здуття, дискомфорт ($4,18 \pm 0,33$ проти $5,19 \pm 0,24$ балу відповідно, $p < 0,05$) та тривожні почуття, обумовлені занепокоєнням щодо можливого погіршення стану, пов'язаного з гепатитом та тим як це відобразиться на повсякденному житті, родині (оцінка $3,41 \pm 0,21$ проти $4,35 \pm 0,36$ балу, $p < 0,05$). У підгрупі ВГВ1 найчастіше пацієтки відмічали симптоми тривоги, а у підгрупі ВГВ2

втому, а найменше жінки обох підгруп скаржились відчуття обмеження в життєдіяльності.

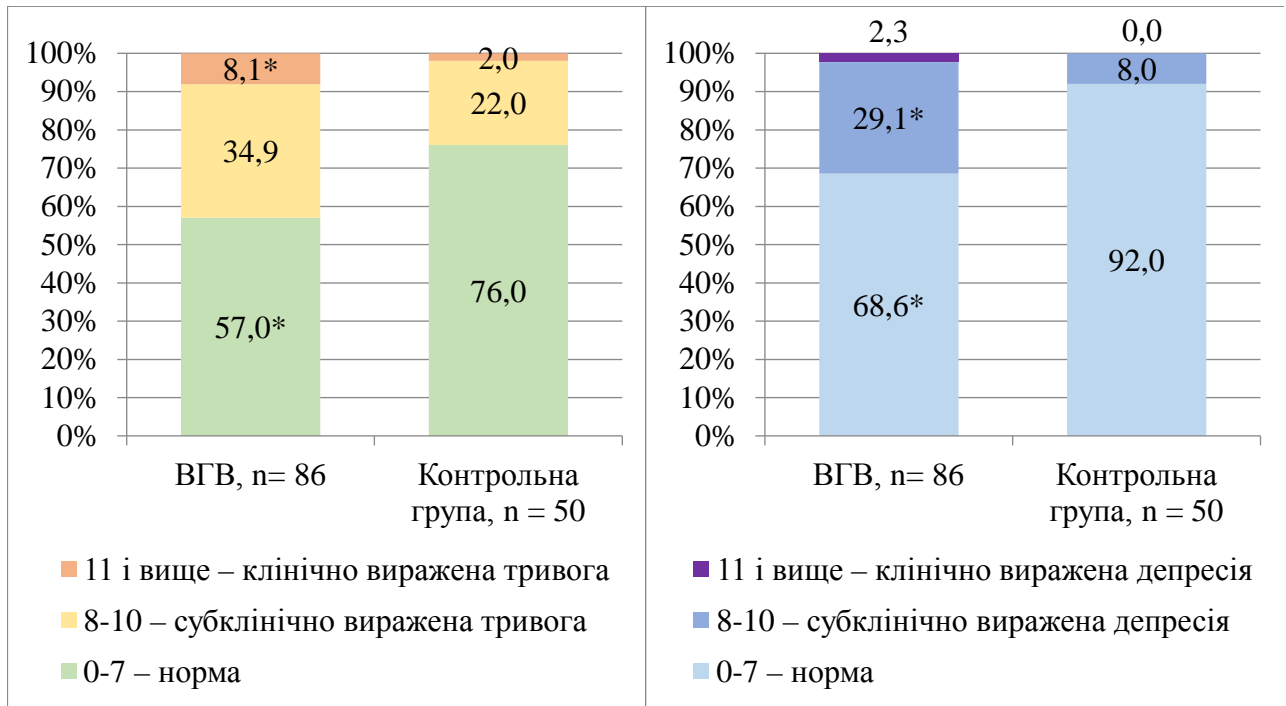
Таблиця 5.6 Якість життя вагітних з ВГВ та акушерськими і перинатальними ускладненнями згідно опитувальника CLDQ, бали

| Домени CLDQ | ВГВ1, n= 38 | ВГВ2, n = 48 |
|--------------------------|----------------|-----------------|
| AS Абдомінальні симптоми | 4,18±0,33* | 5,19±0,24 |
| FA Втома | 3,63±0,34 | 3,95±0,47 |
| SS Загальні симптоми | 4,45±0,36 | 5,41±0,28 |
| AC Життєдіяльність | 4,84±0,39 | 5,59±0,47 |
| EF Емоційна функція | 4,25±0,37 | 4,97±0,26 |
| WO Тривога | 3,41±0,21* | 4,35±0,36 |

Примітка. * - достовірність різниці щодо відповідного показника вагітних групи ВГВ2 ($p < 0,05$).

На ЯЖ людини суттєво впливає її психоемоційний стан, індивідуальне сприйняття стресу та здатність з ним справлятися, рівень тривожності, депресивні розлади. Відомо що соматичні хвороби часто супроводжуються тривогою і депресією. Зменшення симптомів цих психопатологічних станів покращує загальний стан пацієнтів та підвищує ефективність лікування соматичного захворювання. Багатьма дослідниками доведена суттєва роль психопатологічних порушень у виникненні акушерської та перинатальної патології.

Для оцінки рівня тривоги та депресії у вагітних з ВГВ використовували визнану методику - госпітальну шкалу тривоги і депресії (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), яка містить лише 14 питань, проста для заповнення та інтерпретації. Аналіз розподілу вагітних основної та контрольної групи за субшкалами «тривога» і «депресія» шкали HADS показав наступне (рис. 5.1).



а) субшкала «тривога»

б) субшкала «депресія»

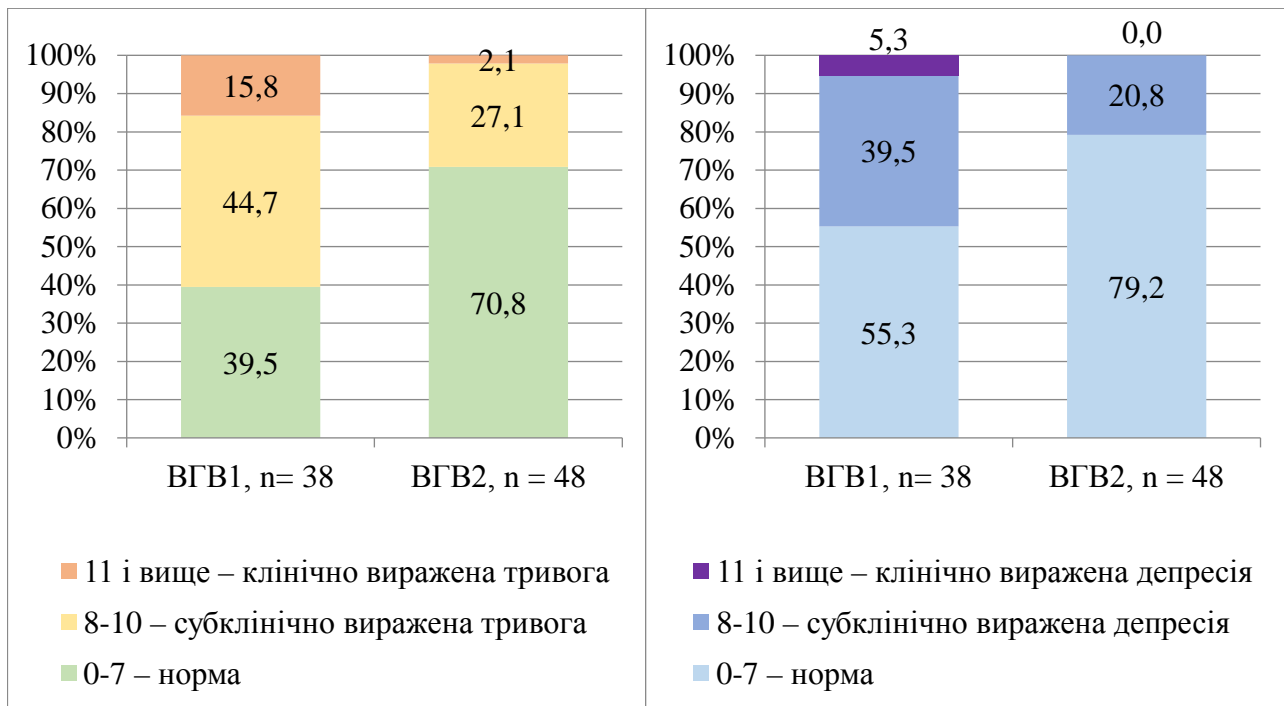
Примітка. * - достовірність різниці щодо відповідного показника вагітних контрольної групи ($p < 0,05$)

Рисунок 5.1 Розподіл вагітних з ВГВ за шкалою HADS, бали

У 37 (43,0 %) пацієток основної групи діагностована тривога, тоді як в контролі таких було достовірно менше – 12 (24,0 %), причому лише у 1 (2,0 %) тривога була клінічно вираженою (проти 8,1 % в основній групі, $p < 0,05$).

Що стосується депресії, то у переважної більшості соматично здорових жінок вона була відсутня і лише 4 пацієтки (8,0 %) відмітили ознаки субклінічної депресії (проти 29,2 % в основній групі, $p < 0,05$), а у 2-х вагітних з гепатитом (5,3 %) діагностована клінічно виражена депресія.

За результатами анкетування згідно шкали HADS у підгрупах ВГВ1 показано суттєву роль психологічних порушень у формуванні гестаційних ускладнень (рис. 5.2): встановлено достовірну різницю за обома підшкалами HADS.



а) субшкала «тривога»

б) субшкала «депресія»

Примітка. Встановлена достовірність між підгрупами за всіма показниками ($p < 0,05$)

Рисунок 5.2 Розподіл вагітних підгруп ВГВ1 та ВГВ2 за шкалою HADS, бали

Так, стан тривоги відмічено більш ніж у половини жінок з групи ВГВ1 (60,5 % проти 29,2 % у групі ВГВ2, $p < 0,05$), зокрема у 15,8 проти 2,1 % - тривога була клінічно виражена ($p < 0,05$). Депресію діагностовано у 44,8 % пацієток відзначена (проти 20,8 % відповідно, $p < 0,05$), у 5,3 % вона була клінічно виражена ($p < 0,05$).

Отже, можемо зробити наступні висновки.

За основними соціально-демографічними показниками відмінностей між вагітними з гепатитом та соматично здоровими вагітними не спостерігається, лише відмічена вища частка жінок-службовців (44,2 %). Тоді

як у жінок з акушерськими перинатальними ускладненнями достовірно більша частка з доходом нижче середнього (44,7 %), менша доля робітниць (15,8 %), лише половина з пацієнок у шлюбі, а кожна п'ята (21,1 %) - розлучена, такі фактори можуть негативно відобразитись на якості життя.

Опитування пацієнок за скороченим опитувальником якості життя WHOQOL-BREF, рекомендованим ВООЗ, встановило достовірне її зниження у сфері фізичного здоров'я на 27,5 % (доменом D1). Достовірно знижена також самооцінка якості життя та задоволення здоров'ям.

У вагітних з вірусним гепатитом та акушерськими і перинатальними ускладненнями достовірно знижена якість життя пацієнок у всіх сферах, окрім сфери зовнішнього середовища. Найнижче ці пацієнтки оцінюють сферу фізичного здоров'я (зниження оцінки на 40 %). У сферах психічного здоров'я і соціальних відносин (домени D2 і D3) оцінка знижена на 23,6 та 28,7 %. Значно знижена самооцінка як якості життя, так і задоволеності станом здоров'я: всі оцінки були в діапазоні від 1 балу (дуже погано) до 3 балів (ні погано, ні добре), переважала оцінка 2 бали (погано)..

Згідно опитувальника якості життя при хронічних захворюваннях печінки CLDQ достовірна різниця між групами вагітних з гепатитом В залежно від наявності акушерських і перинатальних ускладнень встановлена за двома доменами, а саме абдомінальні симптоми, такі як біль у животі, здуття, дискомфорт ($4,18 \pm 0,33$ проти $5,19 \pm 0,24$ балу відповідно, $p < 0,05$) та тривожні почуття, обумовлені занепокоєнням щодо можливого погіршення стану, пов'язаного з гепатитом та тим як це відобразиться на повсякденному житті, родині (оцінка $3,41 \pm 0,21$ проти $4,35 \pm 0,36$ балу, $p < 0,05$).

За шкалою HADS пацієнок з вірусним гепатитом В достовірно частіше діагностується тривога (43,0 %) та депресія (29,2 %), причому у 8,1 % та 5,3 % - у клінічно вираженій формі. При акушерських і перинатальних ускладненнях значно частіше відмічається тривога (60,5 %, зокрема у 15,8 % - клінічно виражена. У пацієнок 44,8 % діагностують депресію, причому у 5,3 % - клінічно виражену.

Отримані результати підтверджують роль психологічних змін та зниженої якості життя у виникненні акушерських і перинатальних ускладнень при вірусному гепатиті В та дозволяють рекомендувати враховувати ці зміни при веденні таких жінок для прогнозування ускладнень та оцінки якості проведеного лікування.

Розділ 6

**КОМПЛЕКС ОРГАНІЗАЦІЙНО-ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАХОДІВ ДЛЯ
ВАГІТНИХ З ВІРУСНИМ ГЕПАТИТОМ В**

Багато дослідників вважають, що ВГВ, окрім найбільш тяжких форм або гострої фази захворювання, не має суттєвого впливу на перебіг вагітності, тому проблема «вагітність і вірусний гепатит В» зазвичай розглядається в аспекті вертикальної трансмісії вірусу. Проте за нашими даними, у 44,2 % вагітних з ВГВ спостерігались різноманітні акушерські та перинатальні ускладнення. За результатами проведених комплексних досліджень ми виділили 42 потенційні фактори ризику таких ускладнень (медико-соціальні показники, характеристики якості життя та психо-емоційного стану жінки, особливості перебігу ВГВ, показники гомеостазу) та провели розрахунок відношення шансів (ВШ) для оцінки вкладу кожного фактора та виділення найбільш значимих з них).

Статистичний аналіз потенційних медико-соціальних факторів ризику акушерських і перинатальних ускладнень при ВГВ (табл.6.1), показав, що найбільший вплив на виникнення цих ускладнень має «Вік старше 30 років» (ВШ=4,74, ДІ=1,70-13,22, $p < 0,05$) та «Надмірна вага/ожиріння» (ВШ=4,74, ДІ=1,70-13,22, $p < 0,05$). До суттєвих факторів можна також віднести незбалансоване харчування (ВШ=3,97, ДІ=1,26-12,55, $p < 0,05$), шкідливі звички (ВШ=3,93, ДІ=1,12-13,75, $p < 0,05$), обтяжений акушерський анамнез (ВШ=3,64, ДІ=1,23-10,79, $p < 0,05$).

Статистично значимі ВШ для показників «Дохід нижче середнього», «Сімейний статус (розлучена, незаміжня, вдова)», «надмірні стреси в побуті і на роботі» вказують на можливість зниження якості життя та психо-емоційного статусу цих жінок, для перевірки чого оцінювали вклад параметрів ЯЖ за опитувальниками WHOQOL-BREF та CLDQ та рівнів тривоги і депресії згідно методики HADS.

Таблиця 6.1

Потенційні медико-соціальні фактори ризику акушерських і
перинатальних ускладнень при ВГВ

| Фактор ризику | ВГВ1, n = 38 | | ВГВ2, n = 48 | | ВШ | 95 % ДІ | |
|---|-----------------|-------|-----------------|------|-------|---------|-------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | | | |
| Дохід нижче середнього | 18 | 47,4* | 10 | 20,8 | 3,42# | 1,33 | 8,79 |
| Сімейний статус (розлучена, незаміжня, вдова) | 15 | 39,5* | 8 | 16,7 | 3,26# | 1,20 | 8,86 |
| Не має дітей | 30 | 78,9* | 28 | 58,3 | 2,68# | 1,02 | 7,05 |
| Вік старше 30 років | 17 | 44,7* | 7 | 14,6 | 4,74# | 1,70 | 13,22 |
| Шкідливі звички | 10 | 26,3* | 4 | 8,3 | 3,93# | 1,12 | 13,75 |
| Незбалансоване харчування | 12 | 31,6* | 5 | 10,4 | 3,97# | 1,26 | 12,55 |
| Надмірна вага/ожиріння | 14 | 36,8* | 6 | 12,5 | 4,08# | 1,39 | 12,02 |
| Недотримання режиму дня та праці | 13 | 34,2 | 9 | 18,8 | 2,25 | 0,84 | 6,05 |
| Недостатня рухова активність | 12 | 31,6 | 8 | 16,7 | 2,31 | 0,83 | 6,41 |
| Супутня екстрагенітальна патологія | 12 | 31,6* | 6 | 12,5 | 3,23# | 1,08 | 9,66 |
| Надмірні стреси в побуті і на роботі | 14 | 36,8* | 8 | 16,7 | 2,92# | 1,07 | 7,97 |
| Обтяжений акушерський анамнез | 13 | 34,2* | 6 | 12,5 | 3,64# | 1,23 | 10,79 |

Примітки: * - частота фактора відрізняється від частоти у групі ВГВ2;

- ВШ статистично значиме

У таблиці 6.2 представлені характеристики ЯЖ та психоемоційного стану, частоти яких у підгрупах ВГВ1 та ВГВ2 достовірно розрізнялись. Статистично значиме ВШ отримано для всіх показників, окрім домена D3 опитувальника ЯЖ WHOQOL-BREF «соціальні відносини» < 50 балів. Шайвищі значення ВШ виявились у доменів опитувальника ЯЖ WHOQOL-

BREF D1 «фізичне здоров'я» < 50 балів (ВШ=5,77, ДІ=2,26-14,71, $p < 0,05$) та Q1 «Самооцінка якості життя» < 2 балів (ВШ=5,09, ДІ=1,74-14,85, $p < 0,05$). Висока оцінка ВШ і у домена опитувальника CLDQ AS «Абдомінальні симптоми» < 5 балів (ВШ=4,22, ДІ=1,64-10,85, $p < 0,05$), тобто при оцінці ЯЖ більше погіршення з боку компонента фізичного здоров'я, хоча для показників WHOQOL-BREF D2 «психічне здоров'я» < 50 балів та CLDQ WO «Тривога» < 4 балів ВШ також статистично значимо (ВШ = 3,05 та ВШ=3,03 відповідно).

Таблиця 6.2

Потенційні фактори ризику акушерських і перинатальних ускладнень при ВГВ стосовно якості життя та психічного стану

| Фактор ризику | ВГВ1, n = 38 | | ВГВ2, n = 48 | | ВШ | 95 % ДІ | |
|---|-----------------|-------|-----------------|------|-------|---------|-------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | | | |
| Опитувальник ЯЖ WHOQOL-BREF, бали | | | | | | | |
| - D1 «фізичне здоров'я» < 50 | 25 | 65,8* | 12 | 25,0 | 5,77# | 2,26 | 14,71 |
| - D2 «психічне здоров'я» < 50 | 13 | 34,2* | 7 | 14,6 | 3,05# | 1,07 | 8,66 |
| - D3 «соціальні відносини» < 50 | 10 | 26,3* | 5 | 10,4 | 3,07 | 0,95 | 9,94 |
| - Q1 «Самооцінка якості життя» < 2 | 16 | 42,1* | 6 | 12,5 | 5,09# | 1,74 | 14,85 |
| - Q2 «Самооцінка задоволення здоров'ям» < 2 | 15 | 39,5* | 7 | 14,6 | 3,82# | 1,36 | 10,72 |
| Опитувальник CLDQ, бали: | | | | | | | |
| - AS «Абдомінальні симптоми» < 5 | 20 | 52,6* | 10 | 20,8 | 4,22# | 1,64 | 10,85 |
| - WO «Тривога» < 4 | 18 | 47,4* | 11 | 22,9 | 3,03# | 1,20 | 7,65 |
| Оцінка рівня тривоги та депресії (шкала HADS) | | | | | | | |
| - Тривога | 23 | 60,5* | 14 | 29,2 | 3,72# | 1,51 | 9,16 |
| - Депресія | 18 | 47,4* | 9 | 18,8 | 3,90# | 1,49 | 10,23 |

Примітки: * - частота фактора відрізняється від частоти у групі ВГВ2;

- ВШ статистично значиме

Вклад порушень психо-емоційного стану у розвиток гестаційних ускладнень підтверджений розрахунком ВШ для наявності згідно методики HADS клінічно та субклінічно вираженої тривоги (ВШ=3,72, ДІ=1,51-9,16, $p < 0,05$) та депресії (ВШ=3,90, ДІ=1,49-10,23, $p < 0,05$).

Що стосується впливу факторів, які характеризують перебіг ВГВ, то найбільш значимим виявився показник «Активне носійство» (ВШ=5,56, ДІ=2,06-14,96, $p < 0,05$). На 2-му місці за величиною ВШ розташувався фактор «Підвищення АЛАТ у 1,5 рази і вище» (ВШ=5,56, ДІ=0,82-22,74, $p > 0,05$), хоча за рахунок низької частоти його зустрічання ВШ статистично не значиме. Статистично значимим виявилось ВШ для показника «Підвищена втомлюваність» (ВШ=2,69, ДІ=1,09-6,62, $p < 0,05$)

Таблиця 6.3

Потенційні фактори ризику акушерських і перинатальних ускладнень при ВГВ стосовно перебігу ВГВ

| Фактор ризику | ВГВ1, n = 38 | | ВГВ2, n = 48 | | ВШ | 95 % ДІ | |
|-----------------------------------|-----------------|-------|-----------------|------|-------|---------|-------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | | | |
| Активне носійство | 20 | 52,6* | 8 | 16,7 | 5,56# | 2,06 | 14,96 |
| Підвищена втомлюваність | 19 | 50,0* | 13 | 27,1 | 2,69# | 1,09 | 6,62 |
| Зниження апетиту | 10 | 26,3* | 9 | 18,8 | 1,55 | 0,56 | 4,31 |
| Періодична нудота | 17 | 44,7* | 13 | 27,1 | 2,18 | 0,88 | 5,37 |
| Важкість у правому підребер'ї | 9 | 23,7* | 5 | 10,4 | 2,67 | 0,81 | 8,78 |
| Збільшення розмірів печінки | 9 | 23,7* | 4 | 8,3 | 3,41 | 0,96 | 12,13 |
| ВН ВГВ > 20 000 Мо/мл | 6 | 15,8 | 3 | 6,3 | 2,81 | 0,65 | 12,09 |
| APRI більше 0,7 | 10 | 26,3* | 5 | 10,4 | 3,07 | 0,95 | 9,94 |
| Підвищення АЛАТ у 1,5 рази і вище | 6 | 15,8* | 2 | 4,2 | 4,31 | 0,82 | 22,74 |

Примітки: * - частота фактора відрізняється від частоти у групі ВГВ2;

- ВШ статистично значиме

Серед показників гомеостазу вагітної з ВГВ, що можуть обумовлювати розвиток акушерських і перинатальних порушень особливо виділяється фактор «зростання рівня D-димеру понад 200 мг/л» (ВШ=6,13, ДІ=1,22-30,88, $p < 0,05$), що може вказувати на прокоагуляційний напрямок змін гемостазу та наявність ендотеліальної дисфункції. Наявність ендотеліальної дисфункції підтверджує високе значення ВШ для зниження оксиду азоту (ВШ=7,14, ДІ=1,44-35,39, $p < 0,05$) та збільшення ендотеліну-1 (ВШ=3,93, ДІ=1,12-13,75, $p < 0,05$). Статистично підтверджено також важливий негативний внесок баквагінозу (ВШ=3,64, ДІ=1,34-9,84, $p < 0,05$).

Таблиця 6.4

Потенційні фактори ризику акушерських і перинатальних ускладнень при ВГВ стосовно стану гомеостазу жінки

| Фактор ризику | ВГВ1, n = 38 | | ВГВ2, n = 48 | | ВШ | 95 % ДІ | |
|--|-----------------|-------|-----------------|------|-------|---------|-------|
| | абс.ч. | % | абс.ч. | % | | | |
| ЛФ > 140 од/л | 9 | 23,7 | 7 | 14,6 | 1,82 | 0,61 | 5,44 |
| ГГТП > 40 Мод/л | 5 | 13,2 | 5 | 10,4 | 1,30 | 0,35 | 4,88 |
| Холестерин > 6 ммоль / л | 9 | 23,7* | 5 | 10,4 | 2,67 | 0,81 | 8,78 |
| ТГ > 2 ммоль/л | 9 | 23,7 | 6 | 12,5 | 2,17 | 0,70 | 6,77 |
| Баквагіноз | 16 | 42,1* | 8 | 16,7 | 3,64# | 1,34 | 9,84 |
| Кількість тромбоцитів < 200·10 ⁹ /л | 9 | 23,7 | 6 | 12,5 | 2,17 | 0,70 | 6,77 |
| Агрегаційна функція тромбоцитів > 75 % | 8 | 21,1* | 4 | 8,3 | 2,93 | 0,81 | 10,62 |
| Фактор фон Віллебранда > 1 U/ml | 9 | 23,7* | 4 | 8,3 | 3,41 | 0,96 | 12,13 |
| Фібриноген < 2 г/л | 5 | 13,2 | 3 | 6,3 | 2,27 | 0,51 | 10,19 |
| D-димер > 200 мг/л | 8 | 21,1* | 2 | 4,2 | 6,13# | 1,22 | 30,88 |
| Ет-1 > 15пг/мл | 10 | 26,3* | 4 | 8,3 | 3,93# | 1,12 | 13,75 |
| NO < 2 γ/моль | 9 | 23,7* | 2 | 4,2 | 7,14# | 1,44 | 35,39 |

Примітки: * - частота фактора відрізняється від частоти у групі ВГВ2;

- ВШ статистично значиме

Отже, розрахунок ВШ дозволив виділити серед 42 можливих факторів ризику розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ВГВ 17 найбільш значимих, а саме в порядку зниження значимості за ВШ (рівень 3,5 і вище) з вказаною в дужках бальною експертною оцінкою:

- 1 - $NO < 2$ γ /моль, ВШ=7,14 (3 бали);
- 2 - D-димер > 200 мг/л, ВШ= 6,13 (3 бали);
- 3 - Домен опитувальника WHOQOL-BREF D1 «фізичне здоров'я», < 50 ВШ= 5,77 (1 бал);
- 4 - Активне носійство ВГВ, ВШ= 5,56 (3 бали);
- 5 - Домен опитувальника WHOQOL-BREF Q1 «Самооцінка якості життя» < 2 , ВШ= 5,09 (1 бал);
- 6 - Вік старше 30 років, ВШ=4,74 (2 бали);
- 7 - Підвищення АлАТ у 1,5 рази і вище, ВШ= 4,31 (2 бали);
- 8 - Домен опитувальника CLDQ AS «Абдомінальні симптоми» < 5 , ВШ= 4,22 (1 бал);
- 9 - Надмірна вага/ожиріння, ВШ= 4,08 (2 бали);
- 10 - Незбалансоване харчування, ВШ= 3,97 (1 бал);
- 11 - Шкідливі звички, ВШ= 3,93 (1 бал);
- 12 - Ет-1 > 15 пг/мл, ВШ= 3,93 (1 бал);
- 13 - Клінічно або субклінічно виражена депресія, ВШ= 3,90 (2 бали);
- 14 - Домен опитувальника WHOQOL-BREF Q2 «Самооцінка задоволення здоров'ям» < 2 , ВШ= 3,82 (1 бал);
- 15 - Клінічно або субклінічно виражена тривога за шкалою HADS, ВШ= 3,72 (1 бал);
- 16 - Обтяжений акушерський анамнез, ВШ= 3,64 (1 бал);
- 17 - Баквагіноз, ВШ= 3,64 (1 бал).

Сумарна оцінка ризику (розрахунок суми експертних оцінок у балах) 6 балів і вище вказує на підвищений акушерсько-перинатальний ризик у жінок з ВГВ.

Аналіз виділених факторів відображає патогенез акушерських і перинатальних ускладнень при ВГВ у жінки та підтверджує думку про опосередкований, а не безпосередній, вплив ВГВ на перебіг вагітності. На першому місці опинились показники, що вказують на ендотеліальну дисфункцію та протромботичні зміни коагуляції (зниження концентрації NO та зростання D-димеру), які загально визнано складають підгрунття розвитку великих акушерських синдромів. Серед показників перебігу ВГВ значимими виявились активне носійство та підвищення АлАТ у 1,5 рази і вище. Певний вклад у розвиток гестаційних розладів вносять шкідливі звички та порушення здорового способу життя, особливо виділяється незбалансоване харчування, що призводить до високої частоти метаболічних порушень у вигляді зайвої ваги та ожиріння. Наявність ВГВ та певного фізичного дискомфорту відображається на якості життя і психоемоційному стані жінок (високий рівень тривоги та депресії). Роль мікробіому у порушенні гестаційного процесу підтверджується значимим ВШ для такого фактора ризику, як наявність баквагінозу.

Клінічні рекомендації по веденню вагітних з ВГВ здебільшого обмежуються скринінгом наявності та перебігу ВГВ (необхідні клінічні, лабораторні та інструментальні обстеження), показах до лікування та його схемах і термінах, профілактиці перинатальної трансмісії ВГВ.

На основі проведених комплексних досліджень і встановлених ланок патогенезу акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ВГВ ми пропонуємо диференційовану тактику ведення цього контингенту вагітних, що полягає в наступному.

На етапі планування вагітності жінкам з клінічною підозрою на ВГВ (симптоми, лабораторні маркери, скарги) провести тестування на ВГВ. Пацієнтом з відомим ВГВ статусом оцінити наявність фіброзу, вірусного навантаження та рівня HBsAg. Жінкам без прогресуючого фіброзу лікування рекомендовано відкласти на післяпологовий період. Жінку попереджають про необхідність профілактики вертикальної трансмісії ВГВ шляхом

введення новонародженому НВІg та проведення вакцинації протягом 12 годин після народження. Проводяться необхідні дослідження (цитологічні, культорологічні) для оцінки мікробіоцинозу піхви, за необхідності – санація відповідно до виявлених мікроорганізмів, корекція мікробіоценозу. Надаються рекомендації по необхідності відмови від шкідливих звичок, притримуватись здорового способу життя (збалансоване харчування, дотримання режиму праці та відпочинку, достатній сон, оздоровче фізичне тренування). За необхідності – консультація психолога і відповідна психокорекція.

При вагітності призначення лікування ВГВ або перегляд його схем (зміна препаратів), профілактика вертикальної трансмісії нуклеотидними/нуклеозидними аналогами (НА) у III триместрі (24-28 тижнів) проводиться лікарем-інфекціоністом.

Для визначення ризику акушерського і перинатального ризику необхідно визначити медико-соціальні показники, провести додаткові обстеження для оцінки перебігу ВГВ (активне носійство, рівень АлАт), стану судинної регуляції (рівень NO, ендотеліну-1, D-димеру), якості життя (опитувальники WHOQOL-BREF та CLDQ), рівня тривоги та депресії за шкалою HADS. При підвищеному ризику ускладнень, залежно від виявлених змін, рекомендується наступні організаційно-лікувальні заходи.

Перш за все, рекомендації по відмові від шкідливих звичок, збалансованому харчуванню, прогулянках на свіжому повітрі, дотримання режиму праці та відпочинку, дозовані фізичні навантаження, сон 7-8 годин на добу.

Глутамат аргініну – сполука (сіль) двох амінокислот глютамінової кислоти і аргініну, що не чинить ембріотоксичної, гонадотоксичної, мутагенної та тератогенної дії, не викликає алергічних та імунотоксичних реакцій. Лікувальні властивості препарату обумовлені поєднанням його складових. За рахунок глютамінової кислоти досягається покращення метаболічних процесів, інтоксикація, речовина має антиоксидантний, гепато-

та нейропротекторний ефект. Аргінін, як попередник оксиду азоту, дозволяє збалансувати ендотеліальні фактори шляхом зростання синтезу NO, інгібування ендотеліну, зниження чутливості ендотелію до пошкоджуючого впливу ендотеліну, трмбоксану, ангіотензину, попереджуючи вазоконстрикцію і гуперкоагуляцію, що призводить до покращення материнсько-плодового кровотоку.

Враховуючи гепатопротекторні, нейропротекторні, антиоксидантні та ендотелійпротекторні властивості ми включили до терапевтичного комплексу препарат глутаргін, що призначається за схемою: тричі на добу 0,75 г таблетованої форм, термін лікування 2 тижні, починаючи з 22 тижнів вагітності.

Баланс магнію може порушуватися в багатьох станах, а відмінності в концентрації магнію можуть бути відповідальними за численні фізіологічні та патологічні процеси. Магній є життєво важливим катіоном, який бере участь у багатьох клітинних процесах. Дефіцит магнію зазвичай пов'язаний із захворюваннями печінки та може бути наслідком низького споживання поживних речовин, підвищеної секреції з сечею, низької концентрації альбуміну в сироватці крові або гормональної інактивації. У свою чергу, низький вміст магнію в сироватці крові та тканині печінки може призвести до прогресування цих захворювань через порушення функції мітохондрій, дефектну транслокацію протеїнази С (PKC), запальні реакції, окислювальний стрес або метаболічні порушення. Крім того, добавки магнію можуть покращити функцію печінки при певних захворюваннях печінки. Кілька авторів досліджували зв'язок між рівнем магнію та вірусним гепатитом. [102].

Було показано, що статус магнію пов'язаний з тривогою, депресією та змінами настрою [36]. У періоди стресу вивільняються катехоламіни та кортикостероїди; тривале вивільнення цих гормонів, пов'язаних зі стресом, потім викликає прогресуючу втрату магнію із запасів організму. Оскільки низький статус магнію призводить до подальшого вивільнення катехоламінів

та кортикостероїдів, створюється петля позитивного зворотного зв'язку, що посилює виснаження запасів магнію [114].

Рівень магнію також пов'язаний із загальним станом здоров'я та якістю життя; ретроспективне дослідження показало, що більш високі рівні магнію були пов'язані з покращенням показників ЯЖ у всіх категоріях [161].

Добавки магнію представляють інтерес не лише як потенційний засіб для подолання стресу, але й як засіб лікування тривоги та депресії [34, 36; 94].

Піридоксин (вітамін В6) відіграє важливу роль у багатьох фізіологічних процесах. Він діє як кофактор у понад 100 ферментативних реакціях, зокрема в синтезі нейромедіаторів, таких як гамма-аміномасляна кислота, серотонін і дофамін [129]. На додаток до модуляції нейробиологічних механізмів, пов'язаних із розладами настрою, такими як депресія та тривога, вітамін В6 може мати інші властивості зниження стресу, включаючи гіпотензивний ефект, і може зменшити фізіологічні наслідки вивільнення кортикостероїдів.

Недостатнє споживання вітаміну В6 було пов'язано з підвищеним ризиком тривоги та депресії в нещодавньому поперечному дослідженні понад 3000 осіб [92]. Крім того, додавання вітаміну В6 продемонструвало сприятливий вплив на емоційні симптоми, такі як зменшення дратівливості, депресії та втоми. Вітамін В6 також може модулювати рівень магнію, деякі докази свідчать про підвищення концентрації магнію в крові та тканинах після прийому високих доз вітаміну В6. Оскільки і вітамін В6, і магній модулюють нейробиологічні механізми, було висунуто гіпотезу, що вони можуть мати синергетичний ефект [122].

Вітамін В6 є важливим кофактором метаболізму жирів, і його дефіцит корелює з метаболічними розладами, зокрема з неалкогольною жировою хворобою печінки. НАЖХП пов'язана із захворюваннями, обумовленими способом життя, такими як ожиріння, діабет і дисліпідемія, і вважається печінковим компонентом метаболічного синдрому. Нещодавнє дослідження

авторів з Японії [95] показало що застосування вітаміну В6 значно зменшило накопичення жиру в печінці.

Дефіцит магнію під час вагітності асоціюється з несприятливими перинатальними наслідками. прийом пероральних добавок магнію може знизити ризик прееклампсії, яка може бути більш помітною у вагітних жінок із групи високого ризику [39, 182].

Хронічний первинний дефіцит магнію є частим, близько 20% жінок мають низький рівень споживання магнію та споживають менше двох третин добової норми. Вагітні жінки мають вищий ризик розвитку дефіциту магнію з наслідками для матері, плода та дитини. Дефіцит магнію під час вагітності може перешкоджати росту та розвитку плоду та сприяти передчасним пологам, розвитку прееклампсії. Передчасні пологи зумовлені підвищеною збудливістю матки, спричиненою хронічним дефіцитом Mg у матері, і посилюються в ситуаціях материнського стресу. Гестаційний дефіцит магнію може спричинити серйозні наслідки для матері, плода та дитини, які можуть тривати протягом усього життя [68].

Під час вагітності потреба в магнії зростає, але більшість вагітних жінок не задовольняють цієї підвищеної потреби. Гіпомагніємія часто спостерігається у вагітних жінок, як у країнах, що розвиваються, так і в розвинених країнах. Дефіцит магнію під час вагітності пов'язаний з вищим ризиком для здоров'я як матері, так і новонародженого, включаючи обмеження росту плода, внутрішньоутробне обмеження розвитку, гестаційний діабет, передчасні пологи та прееклампсію. Низьке споживання магнію під час вагітності також може мати відповідні наслідки для стану здоров'я протягом усього життя, наприклад, поява метаболічного синдрому пізніше в житті. Щоб запобігти всім цим несприятливим ефектам, вагітним жінкам слід порадишити збільшити споживання продуктів, багатих магнієм, таких як квасоля, горіхи, насіння, листові зелені або застосовувати добавки магнію в раціоні [60, 64, 109, 152].

Досить широко і давно вивчається зв'язок дефіциту вітаміну В6 з гестаційними ускладненнями, зокрема анемією вагітних, гестаційним діабетом та іншими, а також досліджуються терапевтичні можливості застосування препаратів. Згідно останніх досліджень рівень вітаміну В6 пов'язаний з низькою вагою при народженні [62]. Добавка піридоксину (вітаміну В6) широко використовується для лікування ранніх гестозів (нудоти і блювоти під час вагітності NVP) [84].

Враховуючи вищевикладене, до терапевтичного комплексу для вагітних з ВГВ включено сполуку магнію з вітаміном В6, який додатково до інших позитивних ефектів сприяє кращому всмоктуванню Mg та доступу його в клітину. Режим застосування наступний. Препарат використовується у таблетованій формі (1 таблетка містить 470 мг лактату дигідрату, що відповідає 48 мг Mg²⁺, та 5 мг піридоксину гідрохлориду - вітаміну В6) 2 таблетки 2 рази на добу (загальна добова доза біля 200 мг Mg²⁺ та 10 мг вітаміну В6) з 22 тижнів вагітності протягом 30 діб.

Пацієнткам з субклінічними та клінічними проявами тривоги та депресії рекомендована консультація психотерапевта з призначенням відповідної психокорекції (групова терапія, музикотерапія, кататимімагітивні індивідуальні сеанси психотерапії).

Для жінок з виявленими порушеннями мікробіоценозу піхви рекомендовано, за необхідності, санація відповідно до результатів обстеження та комплексний прийом вагінального та кишкового пробіотика з високим вмістом *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, що сприяє покращенню стану цілісного мікробіому організму, відновленню функції імунокомпетентних клітин, посилюючи імунітет.

Годування груддю не протипоказано для HBsAg-позитивних жінок, які не проходять лікування або приймають тенофовіру дизопроксилу фумарат.

Для перевірки ефективності запропонованого комплексу відібрані 60 вагітних жінок з ВГВ з розрахованим високим ризиком акушерських і перинатальних ускладнень. Методом рандомізації жінок розподілено на 2

групи: основна – 30 пацієнок, ведення вагітності яких доповнювали рекомендованим комплексом заходів, та група порівняння – 30 вагітних з веденням вагітності згідно клінічних рекомендацій МОЗ України.

До проведеного лікування пацієнтки з ВГВ обох груп часто мали скарги, що можуть трактуватись як клінічні прояви ВГВ (рис. 6.1). Проведене лікування за рекомендованою схемою дозволило достовірно знизити частоту скарг у пацієнок основної групи при незначному статистично недостовірному покращенні окремих показників у жінок групи порівняння.

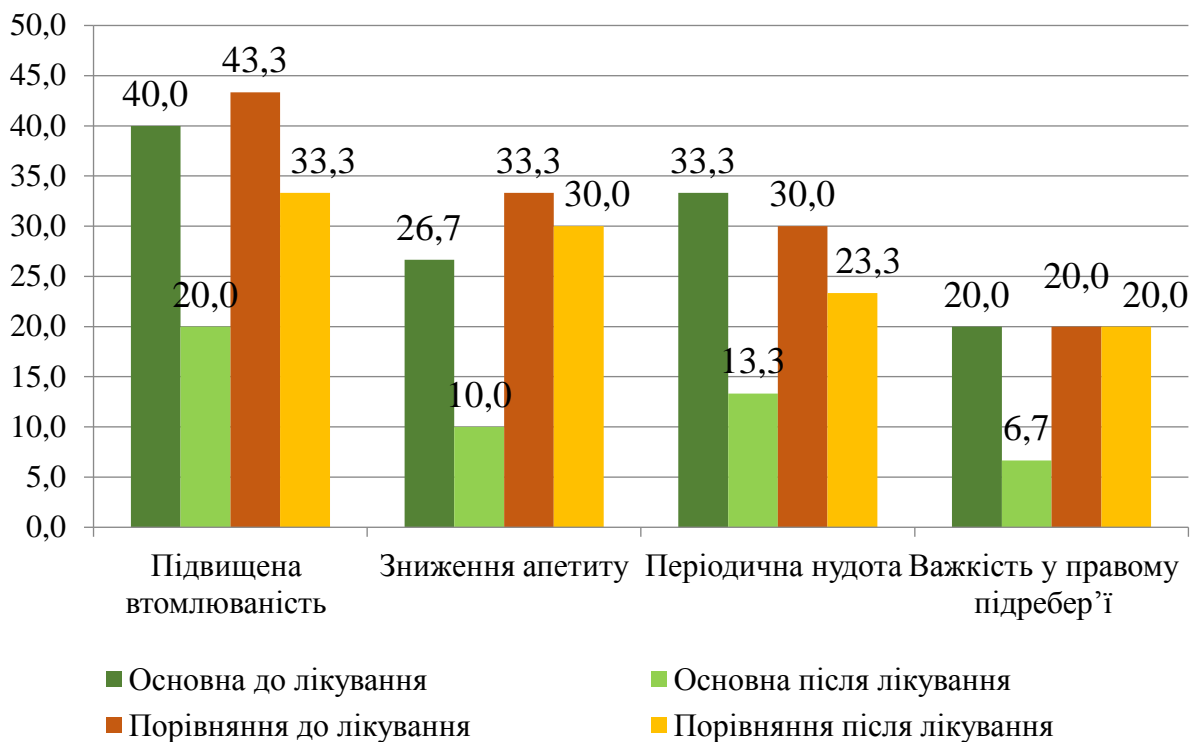


Рисунок 6.1 – Динаміка частоти скарг після проведеного лікування за групами обстежених пацієнок, %

В динаміці рекомендованого лікування вдалось дещо покращити функціональні можливості печінки, що відобразилось на лабораторних показниках її стану (табл. 6.5). Знизився загальний білірубін, рівень трансаміназ (в основній групі АЛАТ $58,3 \pm 6,1$ од/л до лікування і $40,2 \pm 6,8$ од/л після лікування, $p < 0,05$) з відповідним зростанням коефіцієнту де Рітиса. Суттєво знизився рівень ЛФ (до $87,3 \pm 26,2$ од/л після лікування, що достовірно нижче як відносно показника до лікування $147,4 \pm 21,3$ од/л, так і відносно показника групи жінок зі стандартним веденням вагітності

138,7±34,6 од/л, $p<0,05$). У пацієток основної групи відмічено також достовірне зниження рівня холестерину (з 6,05±0,47 до 4,35±0,42 ммоль/л, $p<0,05$) та зростання кількості тромбоцитів (з 178,2±19,3 до 238,5±21,2 10^9 /л, $p<0,05$).

Таблиця 6.5 – Лабораторні показники стану печінки

| Показник | Основна група, n= 30 | | Група порівняння, n=30 | |
|----------------------------------|----------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| Загальний білок, г/л | 55,4±6,7 | 52,3±4,8 | 53,6±5,9 | 56,2±6,1 |
| Загальний білірубін, мкмоль/л | 20,4±5,1 | 12,3±4,5 | 18,4±3,9 | 17,2±4,1 |
| АлАТ, од/л | 58,3±6,1 | (40,2±6,8)* | 56,5±6,9 | 52,1±5,8 |
| АсАТ, од/л | 54,2±6,4 | 45,6±7,2 | 55,4±6,8 | 53,6±5,9 |
| Коефіцієнт де Рітиса (АсАТ/АлАТ) | 0,75±0,21 | (1,8±0,32)* | 0,84±0,41 | 0,98±0,42 |
| ЛФ, од/л | 147,4±21,3 | (87,3±26,2)*# | 154,4±25,9 | 138,7±34,6 |
| ГГТП, Мод/л | 48,4±7,5 | 34,2±5,8 | 45,4±6,7 | 47,8±8,2 |
| Глюкоза крові, ммоль/л | 5,9±0,71 | 4,9±0,58 | 5,1±0,57 | 4,6±0,72 |
| Холестерин, ммоль / л | 6,05±0,47 | (4,35±0,42)* | 5,98±0,36± | 5,42±0,48 |
| ТГ, ммоль/л | 2,14±0,25 | 1,56±0,33 | 2,05±0,32 | 1,96±0,41 |
| Кількість тромбоцитів, 10^9 /л | 178,2±19,3 | (238,5±21,2)* | 195,6±27,3 | 205,6±38,2 |
| Фібриноген, г/л | 3,6±0,32 | 3,3±0,41 | 3,71±0,35 | 3,42±0,38 |
| Протромбіновий індекс, % | 99,5±3,8 | 90,3±4,5 | 97,3±4,3 | 95,2±3,6 |

Примітка. * - достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок до лікування ($p<0,05$);

- достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок групи порівняння ($p<0,05$)

До лікування при мікроскопічному дослідженні піхвових виділень у пацієнок обох груп спостерігали високу частоту запальної реакції та виявлення патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, серед якої переважала кокова інфекція (рис. 6.2), гриби рода *Candida* (рис. 6.3), *Chlamidia Trachomatis* (рис. 6.4), що вимагало відповідної етіотропної терапії. Використання пероральних та вагінальних пробіотиків у вагітних основної групи дозволило зменшити дискомфортні відчуття, пов'язані з ШКТ, що позитивно позначилось на загальному стані пацієнок. Значно покращився мікробний пейзаж піхви, відмічалось зростання вмісту *Lactobacillus spp.* та пригнічення патогенної та умовно-патогенної флори, яка визначалась до лікування (рис. 6.5), достовірно знизилась частота клінічних симптомів бактеріального вагінозу та відповідних скарг пацієнок (табл. 6.6), відповідні покращення стану пацієнок групи порівняння були менш вираженими.

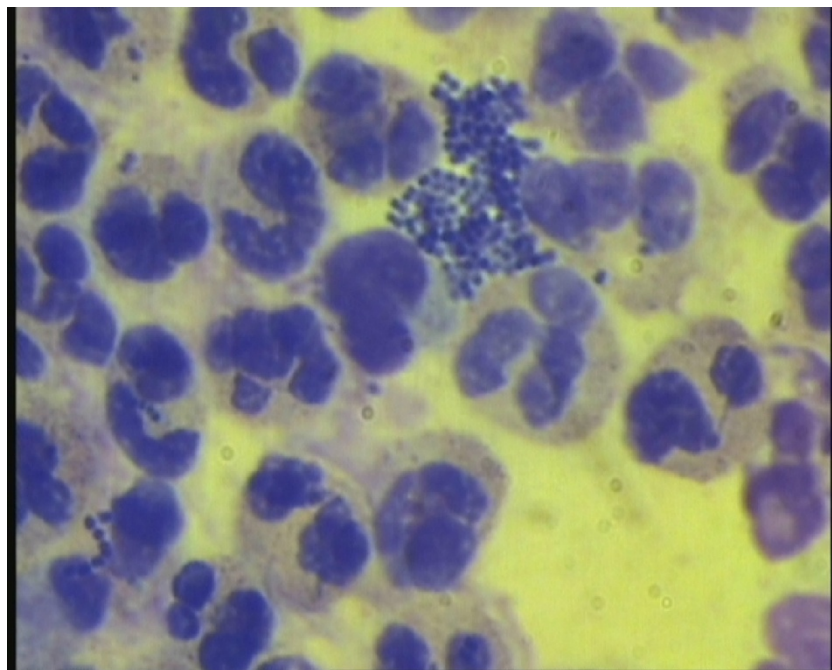


Рисунок 6.2. Цитограма. Запальний процес, викликаний коковою та диплококовою мікрофлорою. Фарбування за Паппенгеймом. x1000

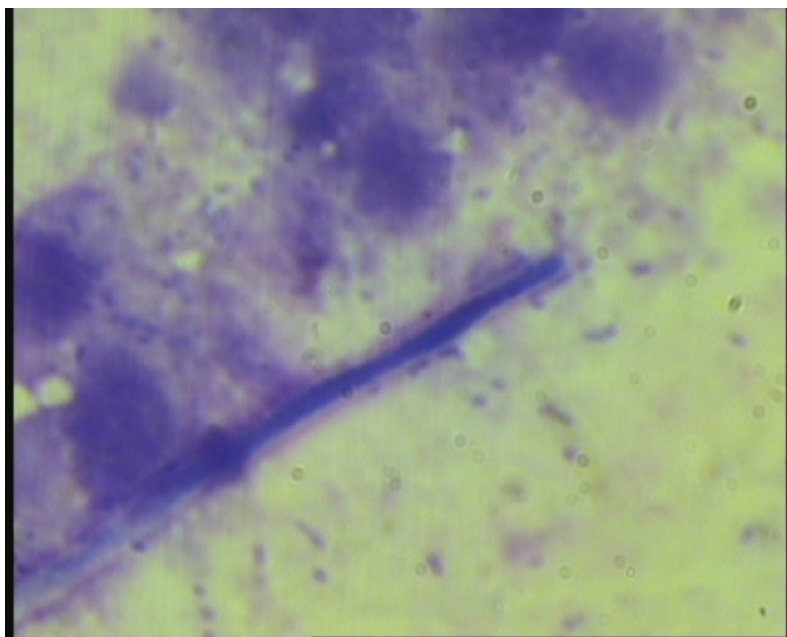


Рисунок 6.3. Цитограма. Візуалізується псевдо міцелій гриба *Candida* species. Фарбування за Паппенгеймом. x1000

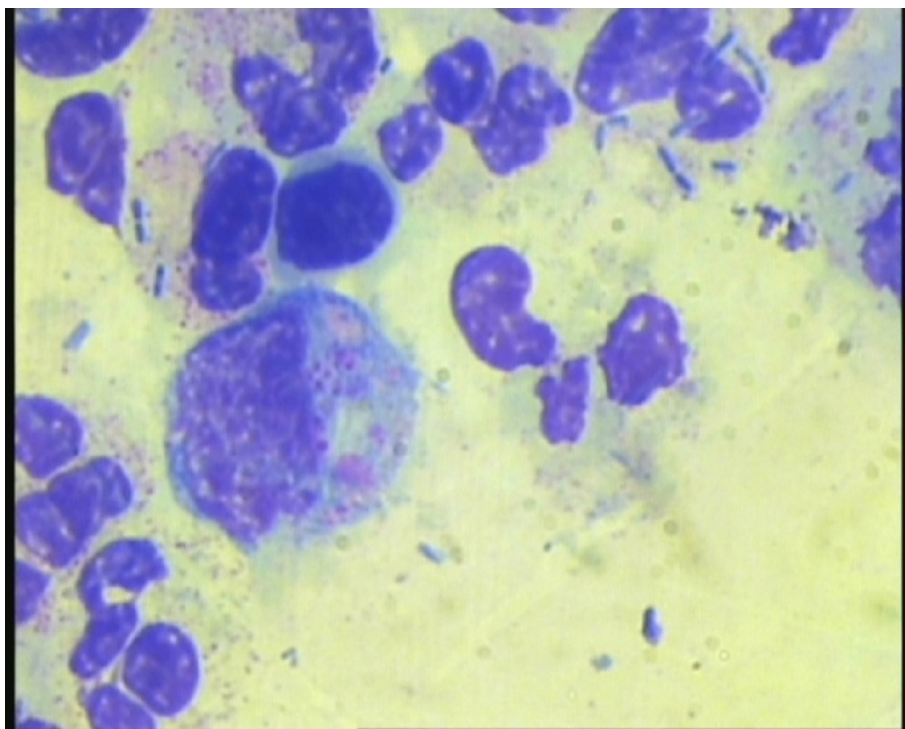


Рисунок 6.4. Цитограма. Запальний процес, викликаний *Chlamidia* *Trachomatis*. Серед елементів хронічного запалення наявна дегенеративно змінена клітина з внутрішньо цитоплазматичними включеннями типу елементарних тілець. Фарбування за Паппенгеймом. x1000

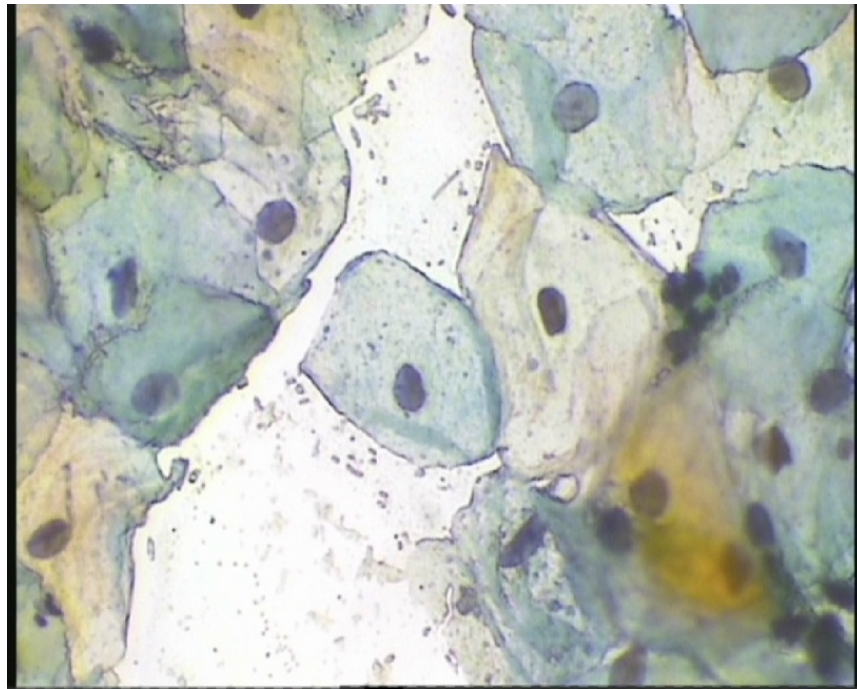


Рисунок 6.5. Цитограма. Нормальна цитологічна картина.

Представлено більше нормоморфних базофільних та менше еозинофільних клітин. Лейкоцити поодинокі. Паличкова мікрофлора. Фарбування за Паппаніколау. x400

Таблиця 6.6

Частота симптомів бактеріального вагінозу до та після лікування, абс.ч. (%)

| Показник | Основна група, n= 30 | | Група порівняння, n=30 | |
|--|----------------------|-----------------|------------------------|-----------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| Критерії Amsel: | | | | |
| Патологічні виділення з неприємним запахом | 11 (36,7) | 2 (6,7)*# | 10 (33,3) | 7 (23,3) |
| pH вагінального виділення > 4,5 | 13 (43,3) | 3 (10,0)* | 12 (40,0) | 10 (33,3) |
| позитивний амінітест виявлення «ключових» клітин | 11 (36,7) | 3 (10,0)* | 11 (36,7) | 7 (23,3) |
| | 14 (46,7) | 4 (13,3)* | 13 (43,3) | 9 (30,0) |

| | | | | |
|--------------------------|-----------|-----------|-----------|----------|
| Скарги: | | | | |
| свербіж статевих органів | 14 (46,7) | 4 (13,3)* | 12 (40,0) | 8 (26,7) |
| печія | 10 (33,3) | 2 (6,7)* | 8 (26,7) | 6 (20,0) |
| диспареунія | 5 (16,7) | 2 (6,7) | 6 (20,0) | 4 (13,3) |

Примітка. * - достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок до лікування ($p < 0,05$);

- достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок групи порівняння ($p < 0,05$)

Після застосування рекомендованого комплексу лікувально-профілактичних заходів зменшилась протромботична спрямованість системи гемостазу, на тлі зростання кількості тромбоцитів (див. табл. 6.5) відмічено достовірне зниження їх агрегаційної здатності (табл. 6.7) та вмісту D-димеру (з $215,3 \pm 11,7$ до $184,5 \pm 9,6$ мг/л, $p < 0,05$), тоді як у пацієток групи порівняння зберігалась протромботична напруженість. Достовірне зниження фактору Віллебранда (від $1,08 \pm 0,14$ U/ml до $0,73 \pm 0,10$ U/ml, $p < 0,05$) свідчить про поліпшення стану судинного ендотелію.

Таблиця 6.7

Окремі показники системи гемостазу у вагітних з гепатитом В до та після лікування

| Показник | Основна група, n= 30 | | Група порівняння, n= 30 | |
|------------------------------------|----------------------|-------------------|-------------------------|-----------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| Агрегаційна функція тромбоцитів, % | $76,9 \pm 4,2$ | $61,5 \pm 3,2^*$ | $73,2 \pm 3,8$ | $70,6 \pm 4,0$ |
| Фактор фон Віллебранда, U/ml | $1,08 \pm 0,14$ | $0,73 \pm 0,10^*$ | $1,07 \pm 0,15$ | $0,98 \pm 0,21$ |
| D-димер, мг/л | $215,3 \pm 11,7$ | $184,5 \pm 9,6^*$ | $210,7 \pm 10,4$ | $205,2 \pm 8,9$ |

Примітка. * - достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок до лікування ($p < 0,05$)

Про покращення ендотеліальної функції у пацієток основної групи свідчать також позитивні зміни основних маркерів стану ендотелію: відносне зниження вмісту ендотеліну-1 та підвищення концентрації NO (табл. 6.8). У жінок групи порівняння ознаки ендотеліальної дисфункції зберігались в динаміці вагітності. Так, рівень Ет-1 склав $17,6 \pm 2,3$ пг/мл проти $10,3 \pm 1,8$ пг/мл у пацієток основної групи ($p < 0,05$), вміст NO - $1,6 \pm 0,29$ проти $2,9 \pm 0,34$ відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 6.8

Показники ендотеліальної функції у вагітних з гепатитом В до та після лікування

| Показник | Основна група, n= 30 | | Група порівняння, n= 30 | |
|-------------|----------------------|----------------------|-------------------------|-----------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| Ет-1, пг/мл | $18,3 \pm 2,1$ | $10,3 \pm 1,8^{*}\#$ | $16,3 \pm 1,6$ | $17,6 \pm 2,3$ |
| NO, γ/моль | $1,6 \pm 0,26$ | $2,9 \pm 0,34^{*}\#$ | $1,8 \pm 0,31$ | $1,6 \pm 0,29$ |

Примітка. * - достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок до лікування ($p < 0,05$);

- достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок групи порівняння ($p < 0,05$)

Покращання в результаті запропонованого лікувально-профілактичного комплексу заходів з включенням методик психокорекції, загального стану, самопочуття, зниження частоти скарг, обумовлених розладами порушеннями стану ШКТ, печінки, дисбактеріозом, позитивно відобразились на самосприйнятті свого стану, якості життя та психо-емоційному стані пацієток основної групи.

Так проведене двічі (до та після лікування) анкетування згідно опитувальника якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, WHOQOL-BREF

(табл. 6.9), встановило підвищення ЯЖ у жінок основної групи за всіма доменами, причому бальна оцінка за доменами фізичного та психічного здоров'я, соціальних відносин та самооцінки задоволення здоров'ям суттєво вища не тільки відносно показника до лікування, а і відносно відповідного значення, отриманому при повторному анкетуванні пацієнок групи порівняння.

Таблиця 6.9

Оцінка якості життя вагітних з ВГВ в динаміці лікування згідно опитувальника WHOQOL-BREF, оцінка за шкалою 0-100 балів

| Домени | Основна група, n= 30 | | Група порівняння, n= 30 | |
|--------|----------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| D1 | 41,6 ±4,8 | 65,9 ±4,5*# | 44,3 ±5,2 | 47,3 ±4,2 |
| D2 | 51,7 ±3,8 | 72,6 ±5,4*# | 49,7 ±6,1 | 52,8 ±4,9 |
| D3 | 52,9 ±4,8 | 70,6 ±4,5*# | 56,1 ±5,3 | 54,4 ±6,3 |
| D4 | 44,2 ±4,0 | 54,3 ±5,2 | 46,7 ±5,6 | 45,2 ±4,3 |
| Q1 | 2,15 ±0,28 | 3,10 ±0,30* | 2,14 ±0,32 | 2,46 ±0,30 |
| Q2 | 2,41 ±0,38 | 4,07 ±0,45*# | 2,48 ±0,36 | 2,44 ±0,42 |

Примітки: D1 Фізичне здоров'я; D2 Психічне здоров'я; D3 Соціальні відносини; D4 Навколишнє середовище; Q1 Самооцінка якості життя; Q2 Самооцінка задоволення здоров'ям;

* - достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок до лікування ($p < 0,05$);

- достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок групи порівняння ($p < 0,05$)

Аналіз результатів анкетування за опитувальником ЯЖ при хронічних захворюваннях печінки CLDQ (табл. 6.10) також продемонстрував суттєве покращення ЯЖ в динаміці рекомендованого лікування за доменами AS

Абдомінальні симптоми ($5,38 \pm 0,21$ балу при другому анкетуванні проти $4,25 \pm 0,34$ балу при першому та $4,46 \pm 0,36$ балу у групі порівняння при повторному опитуванні, $p < 0,05$); EF Емоційна функція; WO Тривога ($5,49 \pm 0,37$ балу проти $4,81 \pm 0,42$ та $5,1 \pm 0,33$ балу відповідно, $p < 0,05$). Слід відмітити, що у групі порівняння за деякими доменами ЯЖ в динаміці вагітності навіть мала тенденцію до погіршення.

Таблиця 6.10

Оцінка якості життя вагітних з ВГВ в динаміці лікування згідно опитувальника CLDQ, бали

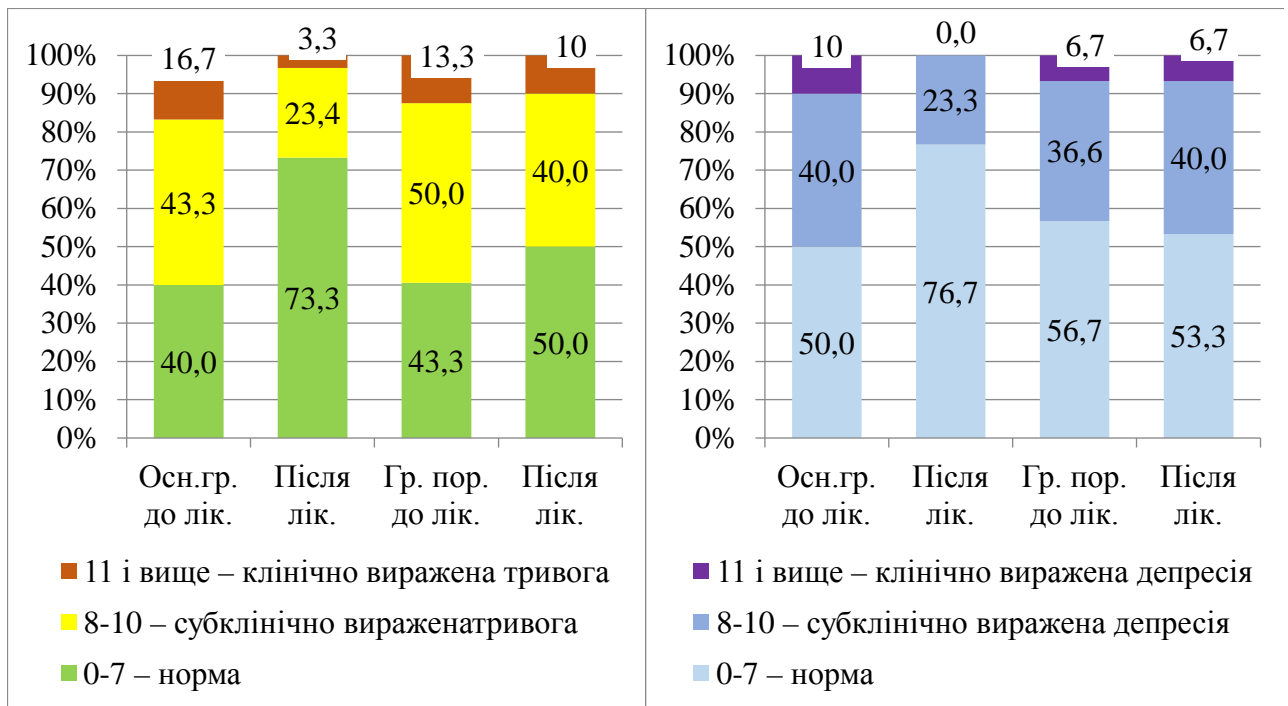
| Домени | Основна група, n= 30 | | Група порівняння, n= 30 | |
|--------|----------------------|-------------------|-------------------------|-----------------|
| | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| AS | 4,25 \pm 0,34 | 5,38 \pm 0,21*# | 4,18 \pm 0,37 | 4,46 \pm 0,36 |
| FA | 3,64 \pm 0,29 | 4,33 \pm 0,25 | 3,62 \pm 0,28 | 3,45 \pm 0,41 |
| SS | 4,43 \pm 0,37 | 5,32 \pm 0,31 | 4,46 \pm 0,38 | 4,55 \pm 0,34 |
| AC | 4,81 \pm 0,42 | 5,49 \pm 0,37 | 4,93 \pm 0,35 | 5,14 \pm 0,33 |
| EF | 4,18 \pm 0,34 | 5,12 \pm 0,28* | 4,23 \pm 0,36 | 4,46 \pm 0,38 |
| WO | 3,35 \pm 0,23 | 4,56 \pm 0,28*# | 3,39 \pm 0,25 | 3,42 \pm 0,37 |

Примітки: AS Абдомінальні симптоми ; FA Втома ; SS Загальні симптоми ; AC Життєдіяльність ; EF Емоційна функція ; WO Тривога;

* - достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок до лікування ($p < 0,05$);

- достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок групи порівняння ($p < 0,05$)

Рекомендований комплекс лікувально-профілактичних заходів дозволив суттєво знизити рівень тривоги та депресії (рис. 6.6).



а) субшкала «тривога»

б) субшкала «депресія»

Примітка. Достовірна різниця відносно вагітних жінок групи ВГВ2 встановлена за всіма показниками ($p < 0,05$)

Рисунок 6.6 Розподіл вагітних з ВГВ залежно від наявності акушерських і перинатальних ускладнень за шкалою HADS, бали

Так, згідно шкали HADS частота тривоги (клінічної та субклінічної) знизилась більш ніж у 2 рази (з 60,0 % до 26,7 %, $p < 0,05$), при цьому клінічно виражена тривога була лише у 1 (3,3 %) пацієнтки. У половини пацієнток групи порівняння при повторному опитуванні все ще діагностувалась тривога (проти 63,3 % при першому анкетуванні, $p > 0,05$). Частота депресії також суттєво знизилась в основній групі з 50,0 % до 23,3 ($p < 0,05$), причому клінічно вираженої депресії не встановлено. У групі порівняння лише одна пацієнтка з субклінічно вираженою депресією отримала при повторному анкетуванні результат менше 8 балів (норма), останні залишились на тому ж рівні.

Інтегральним результатом, який демонструє досягнення поставленої мети застосування рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу,

можна вважати зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень (табл. 6.11). Суттєво знизилась відносно групи порівняння такі показники, як плацентарна недостатність (16,7 проти 36,7 %, $p < 0,05$) та її клінічні прояви дистрес плода (13,3 проти 33,3 %, $p < 0,05$) і ЗРП (6,7 проти 23,3 %, $p < 0,05$). Суттєво знизилась також частота крововтрат в пологах (3,3 проти 16,7 %, $p < 0,05$). Покращення стану плода продемонструвало зниження частоти асфіксії новонароджених (10,0 % проти 26,7 %, $p < 0,05$), та зменшення у 3 рази долі дітей з порушеннями адаптації раннього неонатального періоду ($p < 0,05$).

Таблиця 6.11

Частота акушерських і перинатальних ускладнень, абс.ч. (%)

| Ускладнення | Основна група, n= 30 | Група порівняння, n= 30 |
|--|-------------------------|----------------------------|
| Анемія II пол. | 7 (23,3) | 11 (36,7) |
| Гестаційний діабет | 4 (13,3) | 6 (20,0) |
| Загроза передчасних пологів | 4 (13,3) | 7 (23,3) |
| Плацентарна недостатність | 5 (16,7)* | 11 (36,7) |
| Дистрес плода | 4 (13,3)* | 10 (33,3) |
| ЗРП | 2 (6,7)* | 7 (23,3) |
| Прееклампсія | 3 (10,0) | 6 (20,0) |
| Багатоводдя | 3 (10,0) | 8 (26,7) |
| Кесарів розтин | 3 (10,0) | 7 (23,3) |
| Передчасні пологи | 2 (4,0) | 7 (23,3) |
| Дистрес плода в пологах | 3 (10,0) | 7 (23,3) |
| Крововтрата вище фізіологічної (більше 0,5 % маси тіла) | 1 (3,3)* | 5 (16,7) |
| Асфіксія новонароджених | 3 (10,0)* | 8 (26,7) |
| Маса тіла при народженні < 2500 г | 3 (10,0) | 6 (20,0) |
| Порушення періоду адаптації | 3 (10,0)* | 9 (30,0) |

Примітка. * - достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок групи порівняння ($p < 0,05$).

Отже, розрахунок ВШ дозволив виділити серед 42 можливих факторів ризику розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ВГВ, відібраних на основі проведених комплексних досліджень, 17 найбільш значимих (рівень ВШ 3,5 і вище). За експертною оцінкою кожному показнику призначена відповідна кількість балів, що дозволяє підрахувавши сумарну оцінку при перевищенні 6 балів відносити пацієнтку до групи підвищеного акушерсько-перинатального ризику.

Аналіз виділених факторів ризику відображає патогенез акушерських і перинатальних ускладнень при ВГВ у жінки та підтверджує думку про опосередкований, а не безпосередній, вплив ВГВ на перебіг вагітності. На першому місці опинились показники, що вказують на ендотеліальну дисфункцію та протромботичні зміни коагуляції, які загально визнано складають підґрунтя розвитку великих акушерських синдромів. Значимими виявились окремі показники перебігу ВГВ, шкідливі звички та порушення здорового способу життя, серед яких особливо виділяється незбалансоване харчування, зниження якості життя та порушення психоемоційного стану жінок (високий рівень тривоги та депресії), наявність баквагінозу.

На основі проведених комплексних досліджень і встановлених ланок патогенезу акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ВГВ нами запропоновано диференційовану тактику ведення цього контингенту вагітних на прекоцепційному етапі та при вагітності, що включає проведення додаткових обстежень, оцінку ЯЖ та психоемоційного стану, рекомендації по здоровому способу життя, консультування психологом та психокорекція. До терапевтичного комплексу включено глутамат аргініну, сполуку магнію з вітаміном В6 та пероральні та вагінальні пробіотики.

Проведена перевірка ефективності застосування рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу, продемонструвала позитивний вплив на загальний стан та самопочуття жінки, покращення мікробіоцинозу піхви та кишківника, стану системи гемостазу та ендотелію судин, підвищення ЯЖ пацієнток, зниження рівня тривоги та депресії, що у

сукупності дозволило досягти поставленої мети – знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень (плацентарної недостатності, дистресу плода та ЗРП, передчасних пологів, крововтрати в пологах, асфіксії та порушень адаптації у новонародженого). Отримані результати та відсутність побічних ефектів дозволяють рекомендувати запропонований лікувально-профілактичний комплекс до широкого застосування в акушерсько-гінекологічній практиці.

Розділ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз літературних джерел продемонстрував недостатність та суперечливість інформації стосовно залежності перебігу і результатів гестації у жінок, що страждають на вірусний гепатит В. Деякі автори не відмічають впливу вірусного гепатиту В у матері на ризик акушерських ускладнень, але низка дослідників все-таки наполягають на наявності підвищеного ризику певних ускладнень, перш за все це передчасні пологи, дистрес плода, асфіксія новонароджених [106, 144, 148, 157]. Більшість авторів вважають, що у носіїв HBsAg ризик незначний. Проблема «вагітність і вірусний гепатит В» зазвичай розглядається лише в аспекті вертикальної трансмісії вірусу, не проведено системного аналізу перебігу вагітності та її наслідків, невироблено чіткої уніфікованої тактики ведення вагітності у таких пацієнток.

Тому, метою дослідження стало зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень при вірусному гепатиті В (ВГВ) шляхом оптимізації тактики ведення вагітності таких жінок на основі корекції виявлених порушень гомеостазу.

Для досягнення мети були виконані наступні завдання: визначено медико-соціальні характеристики, особливості перебігу основного захворювання, вагітності та пологів, стану новонародженого; оцінено стан системи гемостазу та ендотеліальної функції, проведено аналіз якості життя та психо-емоціональні особливостей, виділені фактори ризику акушерських і перинатальних ускладнень, оптимізовано комплекс лікувально-профілактичних заходів, проведена оцінка його ефективність у вагітних з вірусним гепатитом В.

У наше комплексне дослідження включено 2 групи вагітних: основна - 86 жінок з ВГВ та контрольна - 50 здорових жінок.

Діагноз виставлявся на підставі клінічного протоколу «Вірусний гепатит В у дорослих» (Наказ МОЗ України від 21.06.2016 № 613).

У перебігу HBV-інфекції виділяють 5 фаз, які можуть не завжди проявляються послідовно. При цьому враховують.

Згідно отриманих нами результатів (наявність HBeAg, рівень вірусного навантаження, концентрація АЛАТ, виявлення в печінці елементів запалення), у обстежених вагітних з ВГВ діагностовано наступні фази захворювання. Серед позитивних на HBeAg- пацієток у 4 (4,7 %) жінок встановлена імунотолерантна фаза, у 9 (10,5 %) відповідно фаза імунної реактивності. Серед HBeAg-негативних вагітних у 58 (67,4 %) жінок діагностована фаза неактивного носійства або імунного контролю, у інших 15 (17,4 %) жінок за протоколом встановлена так звана фаза «уникнення імунної відповіді» або HBeAg-негативний хронічний гепатит.

Аналіз розподілу за віком не виявив суттєвої різниці між пацієнтами основної та контрольної груп. В обох групах переважала частка вагітних від 25 до 34 років (майже 70 %). У основній групі ВГВ на 20 % менша доля пацієток віком до 25 років і було на 45,0 % більша – жінок за 35 років, хоча статистично значимої різниці не встановлено ($p > 0,05$).

На тяжкість гепатиту потенційно можуть впливати медико-соціальні показники, які негативно діють як на стан печінки, так і можуть ускладнювати перебіг вагітності. Отримані дані продемонстрували значно вищу частота несприятливих факторів у основній групі обстежених вагітних. Це, в першу чергу, стосується шкідливих звичок (паління, вживання алкоголю), хоча частота і незначна у обох групах, та вона підвищена у 2-3 рази у пацієток основної групи. Порухення здорового способу життя також часто відмічають вагітні з гепатитом В: 25,8 % пацієток не дотримуються збалансованого режиму дня (проти 12,0 % жінок контрольної групи, $p < 0,05$), 23,3 % недостатньо рухаються протягом дня (8,0 % в контролі, $p < 0,05$). У 23,3 % жінок групи діагностують надмірну масу тіла аж до ожиріння (у контролі таких в 3 рази менше - 8,0 %, $p < 0,05$), такі показники обумовлюються незбалансованим харчуванням, яке відмічають 19,8 % та 8,0 % пацієток основної та контрольної груп ($p < 0,05$). 4 (4,6 %) вагітні з групи

гепатиту контактують з небезпечними токсичними речовинами, чого не відмічають вагітні контрольної групи. До небезпечних факторів відноситься наявність хронічної патології серцево-судинної, ендокринні хвороби та порушення функціонування ШКТ, на які скаржилось 19,8 % жінок з гепатитом і 8,0 % пацієток контрольної групи ($p < 0,05$).

Звертає на себе увагу висока частота стресів у побуті та на роботі у жінок з гепатитом (25,8 % проти 10,0 % в контролі, $p < 0,05$).

Виявлена знижена самооцінка стану здоров'я та якість життя вагітними з гепатитом В. Більшість жінок контрольної групи (62,0 %) добре і дуже добре оцінюють своє фізичне здоров'я, тоді лише 11,0 %, пацієток основної групи вважають своє фізичне здоров'я добрим, а дуже добре не оцінила жодна опитувана, при цьому 47,0 % жінок в основній групі оцінюють фізичне здоров'я як не добре і не погане (у контрольній групі таку оцінку обирали 30,0 % жінок, $p < 0,05$), 32,6 % вагітних з гепатитом обрали погану оцінку (відносно 8,0 % в контролі, $p < 0,05$), а 8,1 % навіть вважають своє фізичне здоров'я дуже поганим (в контрольній групі цей пункт не обирався).

Розподіл пацієток у групах за самооцінкою стану свого психічного здоров'я і якості життя був подібним: погано і дуже погано оцінили свій стан психічного здоров'я 40,7 % пацієток основної групи і 16,0 % жінок контрольної групи ($p < 0,05$), таким же чином оцінили відповідно 44,2 % та 22,0 % опитуваних з основної і контрольної групи якість свого життя ($p < 0,05$).

Переходячи до оцінки перебігу вірусного гепатиту в обстежених пацієток можна відмітити наступне. Хоча у 29 (33,7 %) пацієток з ВГВ були відсутні скарги, що могли б бути асоційовані з вірусним гепатитом, але більша частина вагітних (66,3 %) все ж таки висувала певні скарги. Проте ці скарги не є специфічними і можуть бути обумовлені станами, пов'язаними з перебудовою різних систем організму жінки при вагітності, що підтверджує наявність подібних скарг у вагітних контрольної групи, хоча і з суттєво нижчою частотою. Найчастіше жінки з ВГВ скаржились на підвищену

втомлюваність (37,2 %) та періодичну нудоту (34,9 %). Кожна п'ята жінка відмічала зниження апетиту (22,1 %) та дискомфорт у правому підребер'ї (17,4 %).

При ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини також виявлені ознаки змін, що можуть бути пов'язані з хронічним вірусним гепатитом. Це, перш за все, гепатомегалія, що спостерігалась у 15,1 % пацієток з групи ВГВ (проти 4,0 у контрольній групі, $p < 0,05$).

Майже у третини (27,9 %) жінок основної групи спостерігалась нечіткість судинного малюнку печінки (проти 8,0 % вагітних контрольної групи, $p < 0,05$). Кісти печінки відмічались майже у однакової частки жінок в основній і контрольній групі (11,6 та 8,0 % відповідно, $p > 0,05$). У чверті (25,6 %) вагітних основної групи виявлені структурні зміни жовчного міхура, які досить часто відмічали і в контрольній групі (14,0 %, $p < 0,05$). У третини жінок діагностували прояви внутрішньопечінкового холестазу (30,2 % проти 16,0 % у контрольній групі, $p < 0,05$). Є думка, що внутрішньопечінковий холестаз часто супроводжує хронічний вірусний гепатит.

Дослідження лабораторних показників, зміни яких можуть вказувати на наявність вірусного гепатиту, відповідають його тяжкості та характеризують функціональний стан печінки, показало наступне.

Визначена тенденція до зниження загального білка та зростання загального білірубіну, яка не була достовірною, проте у частини жінок ці показники все ж виходили за межі норми. Достовірно підвищеними були печінкові проби, які відносять до основних характеристик стану печінки та маркерами можливого захворювання на гепатит – рівні аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспартатамінотрансферази (АсАТ), значення яких у кілька разів перевищували відповідні показники вагітних контрольної групи. Так, концентрація АлАТ в крові жінок основної групи склала $48,3 \pm 9,6$ проти $12,4 \pm 3,9$ од/л в основній та контрольній групах відповідно ($p < 0,05$), АсАТ – $43,7 \pm 5,4$ проти $16,8 \pm 3,6$ од/л ($p < 0,05$).

Важливим показником функціонування печінки є також співвідношення трансаміназ – коефіцієнт де Рітиса (АсАТ/АлАТ), зниження якого вважається характерним для інфекційних гепатитів. За нашими даними коефіцієнт де Рітиса склав $0,70 \pm 0,28$ проти $1,39 \pm 0,21$ ($p < 0,05$). Підвищення у 2 рази лужної фосфатази (ЛФ) у вагітних основної групи може бути як результатом навантаження на печінку при вірусному гепатиті, так і результатом змін при формуванні плацентарно-плодового комплексу.

Рівень іншого показника функціональної активності печінки, гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП) також виявився достовірно підвищеним ($43,6 \pm 7,3$ проти $18,1 \pm 4,6$ Мод/л відповідно, $p < 0,05$), що характерно для гепатитів. Обстеження на рівень глюкози в крові пацієнток з ВГВ встановило деяку тенденцію до його підвищення. Достовірно вищим виявився рівень холестерину ($5,92 \pm 0,47$ проти $3,7 \pm 0,31$ ммоль / л, $p < 0,05$). та тригліцеридів ($2,0 \pm 0,23$ проти $1,1 \pm 0,16$, $p < 0,05$).

Стан системи гемостазу є безпосереднім відображенням функціональної активності печінки, адже більшість факторів гемостазу синтезуються саме в печінці. Виявлена тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів склала у жінок з ВГВ $208,2 \pm 15,4 \cdot 10^9$ /л проти $245,6 \pm 12,02 \cdot 10^9$ /л у здорових вагітних, $p < 0,05$) на тлі зниження рівня фібриногену ($2,24 \pm 0,20$ проти $2,78 \pm 0,26$ г/л, $p < 0,05$) також може бути відображенням негативного впливу вірусу гепатиту.

Визначали також ступінь вірусемії – концентрація в сироватці крові ДНК вірусу, підвищення якої асоціюється з прогресуванням захворювання. За нашими даними, вірусне навантаження більше 20 000 МО/мл (або 10^5 коп/мл) відмічалось у 9 (10,5 %) вагітних з ВГВ. Ступінь активності гепатиту оцінюють також за показниками рівня АлАТ: мінімальний – підвищення АлАТ відносно вищої границі норми (за сучасними міжнародними рекомендаціями – це 40 Од/л): слабо виражений - не більше ніж в 1,5-2 рази, низький – 3-5 разів, помірний – 6-9 разів, високий – більше, ніж в 9 разів [EASL 2017 , протокол].

Для оцінки ступеня враження печінки (стадії фіброзу) на сьогоднішній день використовують неінвазивні методи оцінки, які витісняють застосування біопсії: це транзиторна ультразвукова еластографія печінки (FibroScan), високовартісні комерційні тести (FibroTest – оцінка 6 маркерів крові) та прості розрахункові тести APRI (співвідношення АсАТ до рівня тромбоцитів) та FIB-4 (розрахунок на основі АСТ, АЛТ, концентрації тромбоцитів і віку). Оскільки проведення еластографії у вагітних жінок не рекомендовано, а використання FibroTest надто дороговартісне, ми обрали для оцінки стану печінки рекомендований національним протоколом «Вірусний гепатит В у дорослих», затвердженим наказом МОЗ України № 613 від 21.06.2016 року (Sarmaz FP, Büyükturan G 2019, Medhioub M, Ben Salah 2020, Huang, D., 2022) індекс APRI, перевищенні яким рівня 1,0 асоціюється з цирозом печінки. Згідно даних літератури значення APRI менше 0,5 (або 0,7 за даними інших авторів) є з високою достовірністю маркером відсутності фіброзу та низьким ризиком розвитку цирозу печінки (стадія фіброзу F0), а значення більше 1, а особливо вище 2, асоціюється зі стадіями фіброзу F3 - численні перегородки без цирозу і F4 - цироз (класифікація результатів біопсії печінки згідно з METAVIR). Розрахунок індексу APRI у пацієток основної групи свідчить про відсутність фіброзу у переважної більшості пацієток: APRI менше 0,7 у 71 (82,6 %) і лише у 15 (17,4 %) він був у інтервалі від 0,7 включно до 1 (стадії F1 - F3), перевищення 1 (цироз F4) не було у жодної вагітної.

Серед лабораторно-інструментальних показників перебігу вірусного гепатиту найчастіше з частотою 17,4 % відмічався показник «APRI більше 0,7», потім «гепатомегалія» - частота 15,1 %, частота «ВН більше 10^5 коп/мл» (20 000 Мо/мл) склала 10,5 %, з найменшою частотою (5,8 %) спостерігалось «підвищення АлАТ у 1,5 разу і вище». Оцінка активності, тяжкості та ефективності лікування гепатиту здійснюються на основі комплексного аналізу показників клінічного стану, даних серологічного тестування, лабораторних та інструментальних даних обстеження.

Що стосується акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок з ВГВ, то можна відмітити деяке збільшення частоти штучних абортів, достовірно вищу частоту акушерських і перинатальних ускладнень (20,9 проти 6,0 % в контролі, $p < 0,05$), кесаревого розтину (12,8 проти 4,0 %, $p < 0,05$) та передчасних пологів (15,1 проти 4,0 % відповідно, $p < 0,05$).

Мікроорганізми, що симбіотично живуть в організмі людини, утворюють різні колонії, переважно в шкірі, ротовій порожнині, верхніх дихальних шляхах, кишечнику і репродуктивних органах (Fan, Y.; Pedersen, O. 2021). Висловлено припущення, що мікробіота діє системно, а не локально при вірусних інфекціях, і було запропоновано теорію осей «кишечник — кілька органів» (Kerry, R.G.; Patra, J.K.; 2018). Інакше кажучи, симбіотичну мікробіоту можна розглядати як важливий чинник, що впливає на клінічні результати при вірусній інфекції.

Зміни в мікробіоті кишечника пов'язані з вірусним гепатитом, в основному гепатитом В і С, і вони впливають на кишечник і печінку через так звану «кишково-печінкову вісь» (Grüner, N.; Mattner, J. 2021).

Проведено низку досліджень з вивчення асоціацій гепатиту В з кишковою мікробіотою (Yang, R.; Xu, Y 2018, Chen, Z.; Xie, Y.; Zhou, F.; 2020), проте нами не виявлено досліджень вагінальної мікробіоти у вагітних з вірусним гепатитом В.

Порушення складу вагінальної мікробіоти може стати причиною ускладнень вагітності, включаючи спонтанні передчасні пологи. Загальна картина протягом фізіологічної гестації полягає в тому, що вагінальна мікробіота залишається або переходить у стан *Lactobacillus* домінування (Bayar E, Bennett PR 2020 Romero R, Theis KR, Gomez-Lopez N 2023).

При мікроскопічному дослідженні піхвових виділень спостерігали вищу частоту запальної реакції (превалювання лейкоцитів над епітеліальними клітинами) і переважання інших видів мікроорганізмів над лактобацилами в групі жінок з вірусним гепатитом В.

Відомо, що при фізіологічній вагітності кількість представників мікроаерофільних бактерій (*Gardnerella vaginalis* і *Lactobacillus spp.*) співвідноситься на користь переважання *Lactobacillus spp.* Проведені дослідження показали, що якщо у вагітних з ВГВ частіше відмічались зміни вагінального мікробіому, в основному за рахунок представників мікроаерофільних бактерій (*G. vaginalis* та *Lactobacillus spp.*): підвищувався вміст *G. vaginalis* та знижувався вміст *Lactobacillus spp.* При цьому відзначалося також підвищення облігатно-анаеробних грампозитивних мікроорганізмів (*Eubacterium spp.*). Цитологічне дослідження виявило нормальний біоценоз (явища цитолізу, велику кількість лактобактерій, наявність «голих» ядер епітелію) у більшості (70,0 %) жінок контрольної групи, тоді як більш ніж у половини (66,3 %) жінок основної групи спостерігався запальний процес, обумовлений патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами: коковою (стрептококи) та диплококовою інфекцією, анаеробними мікроорганізмами (*Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*), мікоплазмами (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma*), грибами (*Candida Spp.*), найпростішими (*Chlamidia Trachomatis*, *Trichomonas vaginalis.*).

Підрахунок балів за методикою Ньюджента дозволив оцінити стан вагінального біоцинозу як фізіологічний (до 4 балів) у чверті (25,6 %) пацієнток основної групи і третини (34,0 %) жінок контрольної групи. Діагноз бактеріальний вагіноз згідно цієї методики (від 7 до 10 балів) у жінок з ВГВ виставлявся у 1,5 разу частіше (27,9 проти 18,0 % в контрольній групі), і хоча ця різниця статистично не була достовірною, вона могла обумовити виникнення акушерських ускладнень у частини жінок.

Проспективне дослідження продемонструвало зростання частоти гестаційних і перинатальних ускладнень. Анемію першої половині вагітності встановлено у 26,7 % пацієнток проти 14,0 % жінок контрольної групи ($p < 0,05$). 30,2 % жінок з гепатитом скаржились на прояви раннього гестозу, у контрольній групі таких було у 3 рази менше (10,0 %, $p < 0,05$), у третини

(29,1 %) жінок основної групи спостерігали ознаки загрози переривання (відносно 10,0 % в контролі, $p < 0,05$), у 2 (2,3 %) пацієток стався викидень.

У 17,4 % вагітних в основній групі діагностовано гестаційний діабет, що у 4 рази перевищує відповідний показник контрольної групи (4,0 %, $p < 0,05$), подібні дані відмічають і інші автори. У 29,1 % вагітних з гепатитом анемія ускладнювала і II половину гестаційного процесу (відносно 18,0 % у контрольній групі), у 18,6 % пацієток спостерігали ознаки загрози передчасних пологів (відносно 6,0 % у контролі, $p < 0,05$). Ознаки плацентарної дисфункції відмічали у 31,4 % обстежених основної групи (проти 8,0 % жінок в контролі, $p < 0,05$). Клінічними проявами плацентарних порушень був дистрес плода у 26,7 % та затримка розвитку плода у 14,0 % пацієток основної групи (відповідно проти 6,0 % та 4,0 % у групі контролю, $p < 0,05$ у кожному випадку). Характерним проявом інфекції у вагітної жінки вважається багатоводдя, яке спостерігали у 17,4 % обстежених основної групи і лише проти 2,0 % в контролі ($p < 0,05$).

Оперативне розродження проведено 20,9 % пацієток основної і 12,0 % жінок контрольної групи. Суттєво підвищена (у 4 рази) відносно групи контролю частота передчасних пологів: 16,3 % проти 4,0 % ($p < 0,05$). Можна відмітити тенденцію до підвищення частоти передчасного виліву навколоплодових вод і зростання тривалості безводного проміжку. Звертає увагу суттєве підвищення частоти для дистресу в пологах (до 18,6 % з 8,0 % в контролі, $p < 0,05$) та надмірної крововтрати (відповідно до 15,1 % проти 4,0 %, $p < 0,05$).

Виявлено порушення стану дітей одразу після народження. У 26,7 % новонароджених від матерів з гепатитом за оцінка за шкалою Апгар вказує на стан асфіксії відносно 8,0 % таких дітей у матерів з контрольної групи ($p < 0,05$). В контрольній групі діагностували асфіксію помірною ступеня, тоді у стан 2 (2,3 %) дітей в основній групі оцінено як «тяжка асфіксія».

У новонароджених матерів з гепатитом В відмічено також ознаки інших порушень. Зокрема це знижена маса тіла при народженні: 19,7 % дітей

в основній групі мали масу нижче 2500 г, що більш ніж у 6 разів вище відповідного показника в контрольній групі (3,0 %, $p < 0,05$). Ознаки гіпотрофії відмічені у 11,6 % дітей в основній групі та у 4,0 % - в контрольній ($p < 0,05$). Надмірна втрата ваги також з високою частотою встановлена в основній групі (15,1 % проти 2,0 % контролю, $p < 0,05$). У 7 (8,1 %) новонароджених основної групи спостерігали висипку, кон'юктивіт, омфаліт, пневмонію, що може свідчити про внутрішньоутробне інфікування. У 18,6 % дітей основної групи відмічали різноманітні розлади неонатальної адаптації, найчастіше порушення терморегуляції, підвищена нейро-рефлекторна збудливість, гастроінтестинальний синдром, м'язева гіпотонія (проти 8,0 % випадків в контрольній групі, $p < 0,05$).

У 2 (2,3 %) дітей від матерів з ВГВ діагностовано внутрішньоутробне інфікування гепатитом В (позитивна ПЛР у 3 та 6 місяців життя). У матерів цих дітей гепатит В був у фазі реплікації з високим рівнем вірусного навантаження, вагітність у них перебігала з ознаками загрози переривання, передчасних пологів, плацентарної дисфункції, дистресу плода і багатоводдя.

У жінок основної групи спостерігаються певні відмінності у показниках судинно-тромбоцитарної ланки гемостазу. Перш за все це – достовірне зниження кількості тромбоцитів ($208,2 \pm 15,4$ проти $245,6 \pm 12,0 \cdot 10^9/\text{л}$ у жінок контрольної групи, $p < 0,05$).

Відповідно до зниження кількості тромбоцитів відбуваються їх якісні зміни, на що вказують тромбоцитарні індекси: зростає доля молодих крупніших тромбоцитів – середній об'єм тромбоцитів MPV підвищується відносно контрольної групи, та ширина розподілення тромбоцитів по об'єму PDW дещо підвищується тромбокрит PCT. При цьому достовірно зростає АДФ-індукована агрегаційна здатність тромбоцитів ($71,4 \pm 3,8$ проти $61,1 \pm 3,5$ % в контролі, $p < 0,05$), що можна розглядати як компенсаторну реакцією на відносну тромбоцитопенію. Важливим є зростання рівня фактору фон Віллебранда ($0,84 \pm 0,12$ U/ml у жінок основної групи проти $0,52 \pm 0,07$ U/ml у контрольній групі, $p < 0,05$), що, по-перше, через стимуляцію тромбопоезу

компенсує тромбоцитопенію, а, по-друге, свідчить про пошкодження ендотелію.

Також у пацієток основної групи проаналізували стан вторинного гемостазу, його фактори синтезується в печінці. Встановлено у пацієток з ВГВ зниження вмісту фібриногену до $2,24 \pm 0,20$ г/л відносно $2,78 \pm 0,20$ г/л в контрольній групі ($p < 0,05$).

Деяке зниження рівня ПТІ, скорочення часу рекальцифікації та зменшення МНС при відносному зростанні АЧГЧ вказує на тенденцію до збільшення коагуляційного потенціалу, що підтверджено і достовірним підвищенням вмісту D-димеру у вагітних з ВГВ.

Проспективний клініко-статистичний аналіз показав, що у 38 (44,2 %) вагітних з ВГВ спостерігались різноманітні акушерські та перинатальні ускладнення. Для вивчення особливостей стану системи гемостазу в основній групі виділено 2 підгрупи: 38 пацієток з акушерськими та перинатальними ускладненнями (група ВГВ1), 48 вагітних – без суттєвих гестаційних ускладнень (група ВГВ2).

Аналіз стану первинного гемостазу встановив, що у жінок 1-ї групи при відносній тромбоцитопенії спостерігається як зростання показників анізоцитозу тромбоцитів, так і достовірне підвищення їх агрегаційних властивостей (АДФ-індукована агрегація тромбоцитів склала у групі ВГВ1 $75,4 \pm 3,4$ проти $66,1 \pm 3,1$ % в групі ВГВ2, $p < 0,05$), що відображає протромботичну направленість змін системи гемостазу при акушерських і перинатальних ускладненнях. Маркером ендотеліальної дисфункції при цьому є статистично значиме підвищення концентрації фактора фон Віллебранда (до $1,04 \pm 0,11$ U/ml проти $0,71 \pm 0,07$ U/ml, $p < 0,05$). Для хронічних захворювань печінки притаманне підвищення фактора фон Віллебранда (VWF) в крові, що також компенсує зниження кількості тромбоцитів і відновлює гемостатичний баланс [138].

У показниках коагуляційної ланки жінок з акушерськими і перинатальними ускладненнями намічається тенденція до гіперкоагуляції

(зниження ПТІ, часу рекальцифікації та МНО при незначному підвищенні АЧТЧ). При цьому достовірне відносне зростання D-димеру пацієток цієї групи вказує на ризик тромбоутворення у частини (середнє значення показника склало $211,3 \pm 10,8$ проти $183,3 \pm 9,5$ мг/л, $p < 0,05$). Слід також відмітити, що у частини жінок спостерігалась гіпокоагуляційна направленість системи гемостазу, що і проявилось геморагічними проявами.

Отже, у вагітних з ВГВ стан системи гемостазу характеризується як нестійка рівновага, що відповідає результатам інших авторів, яка визначили такий стан при захворюваннях печінки [131, 139]. Така рівновага може легко порушитись під впливом різноманітних зовнішніх і внутрішніх чинників. Саме це і відбувається при акушерських і перинатальних ускладненнях.

У жінок з гепатитом згідно отриманих нами результатів, виявлена тенденція до зростання рівня ендотеліну-1 (ЕТ-1) - потужного вазоконстриктору.

Зростання концентрації ЕТ-1 в крові спостерігають при різних патологічних станах, зокрема при ожирінні та інсулінорезистентності [85]. Підвищення секреції ЕТ-1 відбувається як реакція на різні подразники: гострий та хронічний стрес, гіпоксію та інше [70]. Гіпоксія викликає зростання виробництва ЕТ-1 ендотеліальними клітинами та адипоцитами, що спостерігається при патології печінки з її тяжким ураженням [61], преєклампсією [126].

Також виявлено статистично значиме зниження концентрації оксиду азоту у пацієток з ВГВ до $2,3 \pm 0,17$ μ /моль проти $3,9 \pm 0,28$ μ /моль в контрольній групі ($p < 0,05$).

Провідною ланкою в патогенезі акушерських і перинатальних ускладнень при вірусному гепатиті В поряд з протромботичними змінами системи гемостазу є ендотеліальна дисфункція (знижена концентрація оксиду азоту при підвищенні вмісту ендотеліну-1).

Якість життя, обумовлена станом здоров'я має особливе значення при вагітності, яка до того ж обтяжена захворюванням на гепатит В.

Насамперед, було проаналізовано соціально-демографічні показники пацієнок з ВГВ. За рівнем освіти самих жінок і їх партнерів, доходом, сімейним станом та наявністю дітей суттєвої різниці відносно соматично здорових вагітних не відмічається. Достовірно вищим відносно контрольної виявився лише відсоток службовців (44,2 проти 30,0 % відповідно, $p < 0,05$).

Аналіз соціально-демографічної характеристики вагітних підгруп ВГВ1 та ВГВ2 виявив деякі відмінності. Частка жінок підгрупи ВГВ1, які вважають свій дохід меншим за середній, виявилась достовірно більшою і склала 44,7 % відносно 20,8 % ($p < 0,05$), доля робітниць у 2 рази менша (15,8 % проти 31,3 %, $p < 0,05$). Кожна п'ята жінка підгрупи ВГВ1 розлучена (21,1 % проти 4,2 % в групі ВГВ2, $p < 0,05$), відповідно відсоток заміжніх - менший була (57,9 % проти 85,4 %, $p < 0,05$). Також достовірно розрізнялись розподіли пацієнок у групах щодо наявності дітей: значно більше жінок підгрупи ВГВ1 не мали дітей (78,9 проти 58,3 %, $p < 0,05$).

При оцінці якості життя, пов'язаного зі здоров'ям у вагітних жінок з гепатитом В за основними доменами опитувальника WHOQOL-BREF відмічається тенденція до зниження показників ЯЖ у вагітних з ВГВ, яка проте не досягає статистично значимої різниці в доменах D2 Психічне здоров'я, D3 Соціальні відносини та D4 Навколишнє середовище. При цьому перерахована до шкали 0-100 бальна оцінка домену D1 Фізичне здоров'я достовірно знижена на 27,5 % ($46,2 \pm 4,8$ проти $63,7 \pm 5,4$ балу в контрольній групі, $p < 0,05$), що вагітні з ВГВ частіше відчували біль та дискомфорт, нестачу енергії, втомлюваність та обмеження у повсякденній та професійній активності, порушення сну. Найменше змінювались оцінки у сфері соціальних відносин та навколишнього середовища. При цьому звертає на себе увагу той факт, що самооцінка якості життя і задоволення здоров'ям достовірно знижена у вагітних основної групи відносно контрольної: Q1 $2,64 \pm 0,45$ проти $4,12 \pm 0,50$ балу ($p < 0,05$) та Q2 $2,67 \pm 0,48$ проти $4,20 \pm 0,57$ ($p < 0,05$). Жінки з ВГВ найнижче оцінили сферу фізичного здоров'я, а найвище – сферу соціальні відносини, тоді як соматично здорові жінки

найнижче оцінювали навколишнє середовище, а найвище – психічне здоров'я. За даними інших авторів встановлено, що при хронічному гепатиті В якість життя пацієнтів знижена [25, 131, 132].

Встановлено статистично значиме зниження ЯЗ згідно опитувальника WHOQOL-BREF у вагітних з акушерськими і перинатальними ускладнень у всіх сферах, крім сфери, що характеризує зовнішнє середовище, хоча і цій сфері спостерігалось зменшення перерахованої до діапазону 0-100 оцінки на 16,5 %. Найгірше свою ЯЖ пацієнтки підгрупи ВГВ1 оцінюють в домені фізичного здоров'я, оцінка якого знижена на 40 % ($38,4 \pm 5,4$ проти $63,1 \pm 6,2$ балу у пацієток підгрупи ВГВ2, $p < 0,05$). У сферах психічного здоров'я і соціальних відносин (домени D2 та D3 відмічено зниження оцінки на 23,6 та 28,7 % відповідно. Найвищу оцінку ЯЖ в обох підгрупах респондентки надали домену соціальних відносин, а найнижчу в підгрупі ВГВ1 – домену фізичного здоров'я, а в підгрупі ВГВ2 – домену навколишнього середовища. У жінок з гепатитом та акушерськими і перинатальними ускладненнями значно знижена самооцінка як якості життя, так і задоволеності станом здоров'я: всі оцінки були в діапазоні від 1 балу (дуже погано) до 3 балів (ні погано, ні добре), переважала оцінка 2 бали (погано). Пацієнтки підгрупи ВГВ2 найчастіше характеризували свою ЯЖ як «ні погано, ні добре» (3 бали), а стан свого здоров'я вважали добрим (4 бали).

Щоб більш детально оцінити зміни оцінки ЯЖ, пов'язаного зі станом здоров'я вагітних з ВГВ використано опитувальник ЯЖ при хронічних захворюваннях печінки CLDQ, який валідований у багатьох країнах, зокрема використовувався і деякими вітчизняними дослідниками. Хоча спеціалізовані опитувальники застосовуються до пацієнтів з певною патологією, враховуючи, що вагітність і гепатит можуть супроводжуватись подібними симптомами (втома, абдомінальні розлади і т.п.) порівняння провели і з контрольною групою. За отриманими результатами ЯЖ у вагітних з гепатитом достовірно знижена у домені AS Абдомінальні симптоми

($4,71 \pm 0,37$ балу проти $5,93 \pm 0,18$ балу у жінок контрольної групи, $p < 0,05$) та WO Тривога ($3,89 \pm 0,29$ проти $5,13 \pm 0,42$, $p < 0,05$).

Згідно опитувальника CLDQ при акушерських і перинатальних ускладненнях виявлено зниження оцінки симптомів, які можуть бути пов'язані з гепатитом, за всіма доменами, але достовірність різниці щодо пацієнток підгрупи виявлено за двома доменами, а саме абдомінальні симптоми, такі як біль у животі, здуття, дискомфорт ($4,18 \pm 0,33$ проти $5,19 \pm 0,24$ балу відповідно, $p < 0,05$) та тривожні почуття, обумовлені занепокоєнням щодо можливого погіршення стану, пов'язаного з гепатитом та тим як це відобразиться на повсякденному житті, родині (оцінка $3,41 \pm 0,21$ проти $4,35 \pm 0,36$ балу, $p < 0,05$). У підгрупі ВГВ1 найчастіше пацієнтки відмічали симптоми тривоги, а у підгрупі ВГВ2 втому, а найменше жінки обох підгрупах скаржились відчуття обмеження в життєдіяльності.

Оцінка ЯЖ жінки у пренатальному періоді дає додаткову характеристику цього важливого етапу і може допомогти в оцінці ризику акушерських і перинатальних ускладнень [99].

За даними різних авторів, відомо що порушення психічного здоров'я у вагітної негативно впливають на саму жінку, плід та новонародженого, можуть мати шкідливий на подальше життя дитини [123]. Серед розладів психічного здоров'я при вагітності найчастіше відмічають тривогу і депресію [111]. Частота депресії у вагітних жінок з країн, де рівень доходу на душу населення низький складає біля 15 % [69].

Згідно госпітальної шкали тривоги і депресії (HADS), у 37 (43,0 %) пацієнток основної групи діагностована тривога, тоді як в контролі таких було достовірно менше – 12 (24,0 %), причому лише у 1 (2,0 %) тривога була клінічно вираженою (проти 8,1 % в основній групі, $p < 0,05$).

Що стосується депресії, то у переважної більшості соматично здорових жінок вона була відсутня і лише 4 пацієнтки (8,0 %) відмітили ознаки субклінічної депресії (проти 29,2 % в основній групі, $p < 0,05$), а у 2-х вагітних з гепатитом (5,3 %) діагностована клінічно виражена депресія.

Підтверджено суттєву роль психологічних порушень у формуванні гестаційних ускладнень: встановлено достовірну різницю за обома підшкалами HADS. Так, стан тривоги відмічено більш ніж у половини жінок з групи ВГВ1 (60,5 % проти 29,2 % у групі ВГВ2, $p < 0,05$), зокрема у 15,8 проти 2,1 % - тривога була клінічно виражена ($p < 0,05$). Депресію діагностовано у 44,8 % пацієток відзначена (проти 20,8 % відповідно, $p < 0,05$), у 5,3 % вона була клінічно виражена ($p < 0,05$).

За результатами проведених комплексних досліджень виділили 42 потенційні фактори ризику таких ускладнень (медико-соціальні показники, характеристики якості життя та психо-емоційного стану жінки, особливості перебігу ВГВ, показники гомеостазу) та провели розрахунок відношення шансів (ВШ) для оцінки вкладу кожного фактора та виділення найбільш значимих з них).

Статистичний аналіз потенційних медико-соціальних факторів ризику акушерських і перинатальних ускладнень при ВГВ, показав, що найбільший вплив на виникнення цих ускладнень має «Вік старше 30 років» (ВШ=4,74, ДІ=1,70-13,22, $p < 0,05$) та «Надмірна вага/ожиріння» (ВШ=4,74, ДІ=1,70-13,22, $p < 0,05$). До суттєвих факторів можна також віднести незбалансоване харчування (ВШ=3,97, ДІ=1,26-12,55, $p < 0,05$), шкідливі звички (ВШ=3,93, ДІ=1,12-13,75, $p < 0,05$), обтяжений акушерський анамнез (ВШ=3,64, ДІ=1,23-10,79, $p < 0,05$).

Статистично значиме ВШ отримано для всіх показників, ЯЖ та психоемоційного стану, частоти яких у підгрупах ВГВ1 та ВГВ2 достовірно розрізнялись, окрім домена D3 опитувальника ЯЖ WHOQOL-BREF «соціальні відносини» < 50 балів. Найвищі значення ВШ виявились у доменів опитувальника ЯЖ WHOQOL-BREF D1 «фізичне здоров'я» < 50 балів (ВШ=5,77, ДІ=2,26-14,71, $p < 0,05$) та Q1 «Самооцінка якості життя» < 2 балів (ВШ=5,09, ДІ=1,74-14,85, $p < 0,05$). Висока оцінка ВШ і у домена опитувальника CLDQ AS «Абдомінальні симптоми» < 5 балів (ВШ=4,22, ДІ=1,64-10,85, $p < 0,05$), тобто при оцінці ЯЖ більше погіршення з боку

компонента фізичного здоров'я, хоча для показників WHOQOL-BREF D2 «психічне здоров'я» < 50 балів та CLDQ WO «Тривога» < 4 балів ВШ також статистично значимо (ВШ = 3,05 та ВШ=3,03 відповідно).

Вклад порушень психо-емоційного стану у розвиток гестаційних ускладнень підтверджений розрахунком ВШ для наявності згідно методики HADS клінічно та субклінічно вираженої тривоги (ВШ=3,72, ДІ=1,51-9,16, $p < 0,05$) та депресії (ВШ=3,90, ДІ=1,49-10,23, $p < 0,05$).

Що стосується впливу факторів, які характеризують перебіг ВГВ, то найбільш значимим виявився показник «Активне носійство» (ВШ=5,56, ДІ=2,06-14,96, $p < 0,05$). Статистично значимим виявилось ВШ для показника «Підвищена втомлюваність» (ВШ=2,69, ДІ=1,09-6,62, $p < 0,05$)

Серед показників гомеостазу вагітної з ВГВ, що можуть обумовлювати розвиток акушерських і перинатальних порушень особливо виділяється фактор «зростання рівня D-димеру понад 200 мг/л» (ВШ=6,13, ДІ=1,22-30,88, $p < 0,05$). Наявність ендотеліальної дисфункції підтверджує високе значення ВШ для зниження оксиду азоту (ВШ=7,14, ДІ=1,44-35,39, $p < 0,05$) та збільшення ендотеліну-1 (ВШ=3,93, ДІ=1,12-13,75, $p < 0,05$). Статистично підтверджено також важливий негативний внесок баквагінозу (ВШ=3,64, ДІ=1,34-9,84, $p < 0,05$).

Отже, розрахунок ВШ дозволив виділити серед 42 можливих факторів ризику у жінок з ВГВ 17 найбільш значимих, кожному з яких експертами призначена бальна оцінка. Сумарна оцінка ризику (розрахунок суми експертних оцінок у балах) 6 балів і вище вказує на підвищений акушерсько-перинатальний ризик у жінок з ВГВ.

Аналіз виділених факторів відображає патогенез акушерських і перинатальних ускладнень при ВГВ у жінки та підтверджує думку про опосередкований, а не безпосередній, вплив ВГВ на перебіг вагітності. На першому місці опинились показники, що вказують на ендотеліальну дисфункцію та протромботичні зміни коагуляції (зниження концентрації NO та зростання D-димеру), які загально визнано складають підґрунтя розвитку

великих акушерських синдромів. Серед показників перебігу ВГВ значимими виявились активне носійство та підвищення АлАТ у 1,5 рази і вище. Певний вклад у розвиток гестаційних розладів вносять шкідливі звички та порушення здорового способу життя, особливо виділяється незбалансоване харчування, що призводить до високої частоти метаболічних порушень у вигляді зайвої ваги та ожиріння. Наявність ВГВ та певного фізичного дискомфорту відображається на якості життя і психоемоційному стані жінок (високий рівень тривоги та депресії). Роль мікробіому у порушенні гестаційного процесу підтверджується значимим ВШ для такого фактора ризику, як наявність баквагінозу.

Клінічні рекомендації по веденню вагітних з ВГВ здебільшого обмежуються скринінгом наявності та перебігу ВГВ (необхідні клінічні, лабораторні та інструментальні обстеження), показах до лікування та його схемах і термінах, профілактиці перинатальної трансмісії ВГВ.

На основі проведених комплексних досліджень і встановлених ланок патогенезу акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ВГВ ми пропонуємо диференційовану тактику ведення цього контингенту вагітних, що полягає в наступному.

На етапі планування вагітності жінкам з клінічною підозрою на ВГВ (симптоми, лабораторні маркери, скарги) провести тестування на ВГВ. Пацієнтом з відомим ВГВ статусом оцінити наявність фіброзу, вірусного навантаження та рівня HBsAg. Жінкам без прогресуючого фіброзу лікування рекомендовано відкласти на післяпологовий період. Жінку попереджають про необхідність профілактики вертикальної трансмісії ВГВ шляхом введення новонародженому HBVg та проведення вакцинації протягом 12 годин після народження. Проводяться необхідні дослідження (цитологічні, культорологічні) для оцінки мікробіоцинозу піхви, за необхідності – санація відповідно до виявлених мікроорганізмів, корекція мікробіоценозу. Надаються рекомендації по необхідності відмови від шкідливих звичок, притримуватись здорового способу життя (збалансоване харчування,

дотримання режиму праці та відпочинку, достатній сон, оздоровче фізичне тренування). За необхідності – консультація психолога і відповідна психокорекція.

При вагітності призначення лікування ВГВ або перегляд його схем (зміна препаратів), профілактика вертикальної трансмісії нуклеотидними/нуклеозидними аналогами (НА) у III триместрі (24-28 тижнів) проводиться лікарем-інфекціоністом.

Для визначення ризику акушерського і перинатального ризику необхідно визначити медико-соціальні показники, провести додаткові обстеження для оцінки перебігу ВГВ (активне носійство, рівень АлАт), стану судинної регуляції (рівень NO, ендотеліну-1, D-димеру), якості життя (опитувальники WHOQOL-BREF та CLDQ), рівня тривоги та депресії за шкалою HADS. При підвищеному ризику ускладнень, залежно від виявлених змін, рекомендується наступні організаційно-лікувальні заходи.

Перш за все, рекомендації по відмові від шкідливих звичок, збалансованому харчуванню, прогулянках на свіжому повітрі, дотримання режиму праці та відпочинку, дозовані фізичні навантаження, сон 7-8 годин на добу.

Враховуючи гепатопротекторні, нейропротекторні, антиоксидантні та ендотелійпротекторні властивості ми включили до терапевтичного комплексу препарат глутаргін, що призначається за схемою: тричі на добу 0,75 г таблетованої форм, термін лікування 2 тижні, починаючи з 22 тижнів вагітності.

Баланс магнію може порушуватися в багатьох станах, а відмінності в концентрації магнію можуть бути відповідальними за численні фізіологічні та патологічні процеси. Дефіцит магнію зазвичай пов'язаний із захворюваннями печінки. У свою чергу, низький вміст магнію в сироватці крові та тканині печінки може призвести до прогресування цих захворювань. Кілька авторів досліджували зв'язок між рівнем магнію та вірусним гепатитом. [102].

Було показано, що статус магнію пов'язаний з тривогою, депресією та змінами настрою [36]. Рівень магнію також пов'язаний із загальним станом здоров'я та якістю життя; ретроспективне дослідження показало, що більш високі рівні магнію були пов'язані з покращенням показників ЯЖ у всіх категоріях [161]. Добавки магнію представляють інтерес не лише як потенційний засіб для подолання стресу, але й як засіб лікування тривоги та депресії [34, 36; 94].

Піридоксин (вітамін В6) відіграє важливу роль у багатьох фізіологічних процесах. Він діє як кофактор у понад 100 ферментативних реакціях, зокрема в синтезі нейромедіаторів [129]. Недостатнє споживання вітаміну В6 було пов'язано з підвищеним ризиком тривоги та депресії в нещодавньому поперечному дослідженні понад 3000 осіб [92]. Крім того, додавання вітаміну В6 продемонструвало сприятливий вплив на емоційні симптоми, такі як зменшення дратівливості, депресії та втоми. Вітамін В6 також може модулювати рівень магнію, деякі докази свідчать про підвищення концентрації магнію в крові та тканинах після прийому високих доз вітаміну В6 [122]. Вітамін В6 є важливим кофактором метаболізму жирів, і його дефіцит корелює з метаболічними розладами, зокрема з ожирінням. Нещодавнє дослідження авторів з Японії [95] показало, що застосування вітаміну В6 значно зменшило накопичення жиру в печінці.

Дефіцит магнію під час вагітності асоціюється з несприятливими перинатальними наслідками. прийом пероральних добавок магнію може знизити ризик прееклампсії [39, 182]. Вагітні жінки мають вищий ризик розвитку дефіциту магнію з наслідками для матері, плода та дитини. Дефіцит магнію під час вагітності може перешкоджати росту та розвитку плоду та сприяти передчасним пологам, розвитку прееклампсії. Гестаційний дефіцит магнію може спричинити серйозні наслідки для матері, плода та дитини, які можуть тривати протягом усього життя [68].

Щоб запобігти всім цим несприятливим ефектам, вагітним жінкам слід порадити збільшити споживання продуктів, багатих магнієм, таких як

квасоля, горіхи, насіння, листова зелень або застосовувати добавки магнію в раціоні [60, 64, 109, 152].

Досить широко вивчається зв'язок дефіциту вітаміну В6 з гестаційними ускладненнями, зокрема анемією вагітних, гестаційним діабетом та іншими, а також досліджуються терапевтичні можливості застосування препаратів. Згідно останніх досліджень рівень вітаміну В6 пов'язаний з низькою вагою при народженні [62]. Добавка піридоксину (вітамін В6) широко використовується для лікування ранніх гестозів (нудоти і блювоти під час вагітності NVP) [84].

Враховуючи викладене, до терапевтичного комплексу для вагітних з ВГВ включено сполуку магнію з вітаміном В6, який додатково до інших позитивних ефектів сприяє кращому всмоктуванню Mg та доступу його в клітину. Пацієнткам з субклінічними та клінічними проявами тривоги та депресії рекомендована консультація психотерапевта з призначенням відповідної психокорекції (групова терапія, музикотерапія, кататиміоімагітивні індивідуальні сеанси психотерапії).

Для жінок з виявленими порушеннями мікробіоценозу піхви рекомендовано, за необхідності, санація відповідно до результатів обстеження та комплексний прийом вагінального та кишкового пробіотика з високим вмістом *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, що сприяє покращенню стану цілісного мікріоіому організму, відновленню функції імунокомпетентних клітин, посилюючи імунітет.

Годування груддю не протипоказано для HBsAg-позитивних жінок, які не проходять лікування або приймають тенофовіру дизопроксилу фумарат.

Для перевірки ефективності запропонованого комплексу відібрані 60 вагітних жінок з ВГВ з розрахованим високим ризиком акушерських і перинатальних ускладнень. Методом рандомізації жінок розподілено на 2 групи: основна – 30 пацієнток, ведення вагітності яких доповнювали рекомендованим комплексом заходів, та група порівняння – 30 вагітних з веденням вагітності згідно клінічних рекомендацій МОЗ України.

До проведеного лікування пацієнтки з ВГВ обох груп часто мали скарги, що можуть трактуватись як клінічні прояви ВГВ. Проведене лікування за рекомендованою схемою дозволило достовірно знизити частоту скарг у пацієнок основної групи при незначному статистично недостовірному покращенні окремих показників у жінок групи порівняння.

В динаміці рекомендованого лікування вдалось дещо покращити функціональні можливості печінки, що відобразилось на лабораторних показниках її стану. Знизився загальний білірубін, рівень трансаміназ (в основній групі АлАТ $58,3 \pm 6,1$ од/л до лікування і $40,2 \pm 6,8$ од/л після лікування, $p < 0,05$) з відповідним зростанням коефіцієнту де Рітіса. Суттєво знизився рівень ЛФ (до $87,3 \pm 26,2$ од/л після лікування, що достовірно нижче як відносно показника до лікування $147,4 \pm 21,3$ од/л, так і відносно показника групи жінок зі стандартним веденням вагітності $138,7 \pm 34,6$ од/л, $p < 0,05$). У пацієнок основної групи відмічено також достовірне зниження рівня холестерину (з $6,05 \pm 0,47$ до $4,35 \pm 0,42$ ммоль/л, $p < 0,05$) та зростання кількості тромбоцитів (з $178,2 \pm 19,3$ до $238,5 \pm 21,2 \cdot 10^9$ /л, $p < 0,05$).

До лікування при мікроскопічному дослідженні піхвових виділень у пацієнок обох груп спостерігали високу частоту запальної реакції та виявлення патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, серед якої переважала кокова інфекція, гриби рода *Candida*, *Chlamidia Trahomatis*, що вимагало відповідної етіотропної терапії. Використання пероральних та вагінальних пробіотиків у вагітних основної групи дозволило зменшити дискомфортні відчуття, пов'язані з ШКТ, що позитивно позначилось на загальному стані пацієнок. Значно покращився мікробний пейзаж піхви, відмічалось зростання вмісту *Lactobacillus spp.* та пригнічення патогенної та умовно-патогенної флори, яка визначалась до лікування, достовірно знизилась частота клінічних симптомів бактеріального вагінозу та відповідних скарг пацієнок, відповідні покращення стану пацієнок групи порівняння були менш вираженими.

Після застосування рекомендованого комплексу лікувально-профілактичних заходів зменшилась протромботична спрямованість системи гемостазу, на тлі зростання кількості тромбоцитів відмічено достовірне зниження їх агрегаційної здатності та вмісту D-димеру (з $215,3 \pm 11,7$ до $184,5 \pm 9,6$ мг/л, $p < 0,05$), тоді як у пацієток групи порівняння зберігалась протромботична напруженість. Достовірне зниження фактору Віллебрнда (від $1,08 \pm 0,14$ U/ml до $184,5 \pm 9,6$ U/ml, $p < 0,05$) свідчить про поліпшення стану судинного ендотелію.

Про покращення ендотеліальної функції у пацієток основної групи свідчать також позитивні зміни основних маркерів стану ендотелію: відносне зниження вмісту ендотеліну-1 та підвищення концентрації NO. У жінок групи порівняння ознаки ендотеліальної дисфункції зберігались в динаміці вагітності. Так, рівень Et-1 склав $17,6 \pm 2,3$ пг/мл проти $10,3 \pm 1,8$ пг/мл у пацієток основної групи ($p < 0,05$), вміст NO - $1,6 \pm 0,29$ проти $2,9 \pm 0,34$ відповідно ($p < 0,05$).

Покращання в результаті запропонованого лікувально-профілактичного комплексу заходів з включенням методик психокорекції, загального стану, самопочуття, зниження частоти скарг, обумовлених розладами порушеннями стану ШКТ, печінки, дисбактеріозом, позитивно відобразились на самоприйнятті свого стану, якості життя та психо-емоційному стані пацієток основної групи. Так проведене анкетування згідно опитувальника якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, WHOQOL-BREF, встановило підвищення ЯЖ у жінок основної групи за всіма доменами, причому бальна оцінка за доменами фізичного та психічного здоров'я, соціальних відносин та самооцінки задоволення здоров'ям суттєво вища не тільки відносно показника до лікування, а і відносно відповідного значення, отриманому при повторному анкетуванні пацієток групи порівняння.

Аналіз результатів анкетування за опитувальником ЯЖ при хронічних захворюваннях печінки CLDQ також продемонстрував суттєве покращення ЯЖ в динаміці рекомендованого лікування за доменами AS Абдомінальні

симптоми ($5,38 \pm 0,21$ балу при другому анкетуванні проти $4,25 \pm 0,34$ балу при першому та $4,46 \pm 0,36$ балу у групі порівняння при повторному опитуванні, $p < 0,05$); EF Емоційна функція ; WO Тривога ($5,49 \pm 0,37$ балу проти $4,81 \pm 0,42$ та $5,1 \pm 0,33$ балу відповідно, $p < 0,05$). Слід відмітити, що у групі порівняння за деякими доменами ЯЖ навіть мала тенденцію до погіршення.

Рекомендований комплекс лікувально-профілактичних заходів дозволив суттєво знизити рівень тривоги та депресії. Так, згідно шкали HADS частота тривоги (клінічної та субклінічної) знизилась більш ніж у 2 рази (з 60,0 % до 26,7 %, $p < 0,05$), при цьому клінічно виражена тривога була лише у 1 (3,3 %) пацієнтки. У половини пацієток групи порівняння при повторному опитуванні все ще діагностувалась тривога (проти 63,3 % при першому анкетуванні, $p > 0,05$). Частота депресії також суттєво знизилась в основній групі з 50,0 % до 23,3 ($p < 0,05$), причому клінічно вираженої депресії не встановлено. У групі порівняння лише одна пацієнтка з субклінічно вираженою депресією отримала при повторному анкетуванні результат менше 8 балів (норма), останні залишились на тому ж рівні.

Інтегральним результатом, який демонструє досягнення поставленої мети застосування рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу, можна вважати зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень. Суттєво знизилась відносно групи порівняння такі показники, як плацентарна недостатність (16,7 проти 36,7 %, $p < 0,05$) та її клінічні прояви дистрес плода (13,3 проти 33,3 %, $p < 0,05$) і ЗРП (6,7 проти 23,3 %, $p < 0,05$). Суттєво знизилась також частота крововтрат в пологах (3,3 проти 16,7 %, $p < 0,05$). Відмічено зниження частоти асфіксії новонароджених (10,0 % проти 26,7 %, $p < 0,05$), та зменшення у 3 рази долі дітей з порушеннями адаптації раннього неонатального періоду ($p < 0,05$).

Проведена перевірка ефективності застосування рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу, продемонструвала позитивний вплив на загальний стан та самопочуття жінки, покращення мікробіоцинозу піхви та кишківника, стану системи гемостазу та ендотелію судин,

підвищення ЯЖ пацієток, зниження рівня тривоги та депресії, що у сукупності дозволило досягти поставленої мети – знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень (плацентарної недостатності, дистресу плода та ЗРП, передчасних пологів, крововтрати в пологах, асфіксії та порушень адаптації у новонародженого). Отримані результати та відсутність побічних ефектів дозволяють рекомендувати запропонований лікувально-профілактичний комплекс до широкого застосування в акушерсько-гінекологічній практиці.

ВИСНОВКИ

1. Вірусний гепатит – широко поширена інфекція, яка вражає як вагітних, так і невагітних. На сьогоднішній день накопичено недостатньо даних про вплив материнської інфекції вірусу гепатиту В на перебіг і результати вагітності, а результати опублікованих досліджень цього питання суперечливі: є роботи, у яких не виявлено зв'язок між несприятливими наслідками вагітності та наявністю вірусного гепатиту В у матері, у той же час ціла низка авторів вказують на більш високий показник гестаційної та перинатальної патології при HBV інфекції (дистрес-синдром плода, передчасні пологи, асфіксія при народженні), а тому немає і уніфікованої тактики ведення вагітності. Отже, оптимізація системи ведення вагітності при гепатиті В шляхом удосконалення діагностики та лікування є актуальним завданням сучасного акушерства.

2. У переважної більшості (67,4 %) вагітних з вірусним гепатитом В діагностують фазу неактивного носійства, у 27,9 % - реплікативну фазу (HBeAg-позитивний або HBeAg-негативний хронічний гепатит В). Специфічних клінічних проявів гепатиту не відмічалось, проте 66,3 % жінок висувала скарги на втомлюваність (37,2 %) та періодичну нудоту (34,9 %), зниження апетиту (22,1 %). Серед лабораторно-інструментальних показників перебігу вірусного гепатиту В найчастіше (17,4 %) відмічають показник «APRI у інтервалі 0,7-1» (фіброз стадії F1 - F3), «гепатомегалія» - частота 15,1 %, «вірусне навантаження більше 105 коп/мл» склала 10,5 %, з найменшою частотою (5,8 %) спостерігалось «підвищення АлАТ у 1,5 разу і вище».

3. Для вагітних з гепатитом В характерна висока частота негативних медико-соціальних факторів: у 25,8 % недотримання режиму дня, у 23,3 % недостатність фізичної активності, у 23,3 % - ожиріння, у 19,8 % - хронічна соматична патологія (серцево-судинна, ендокринна, розлади травлення), у 25,8 % - надмірні стреси. У 44,2 % вагітних спостерігаються акушерські та

перинатальні ускладнення: найчастіше ранній гестоз (30,2 %), загроза переривання вагітності (29,1 %), плацентарна дисфункція (31,4 %), гестаційний діабет (17,4 %), анемія I та II половини вагітності (26,7 та 29,1 %), дистрес плода (26,7 %), затримка росту плода (14,1 %), багатоводдя (17,4 %). Шляхом кесаревого розтину розроджують 20,9 % пацієнток, у 16,3 % - передчасні пологи, надмірна крововтрата – у 15,1 %. Асфіксія при народженні відмічена у 26,7 % дітей, у 19,7 % - знижена маса тіла, у 8,1 % - ознаки внутрішньоутробного інфікування, у 18,6 % - дизадаптаційні синдроми.

4. Вагітні з вірусним гепатитом В характеризуються нестійкою рівновагою системи гемостазу (відносно знижена кількість тромбоцитів на тлі підвищення їх агрегаційних властивостей та високого вмісту фактора фон Вілебранда, зниження рівня фібриногену при деякому зменшенні ПТІ, укорочення часу рекальцифікації, зниження МНС та подовженні АЧТЧ). Акушерські і перинатальні ускладнення при гепатиті В асоціюються з порушеннями цієї рівноваги: при відносній тромбоцитопенії підвищення індексів анізоцитозу і суттєве зростання агрегаційних властивостей тромбоцитів, що відображає протромботичну направленість системи гемостазу, яка підтверджується і зростанням вмісту D-димеру. Маркером ендотеліальної дисфункції є підвищення концентрації фактора фон Вілебранда, про що свідчить також знижена концентрація оксиду азоту при підвищенні вмісту ендотеліну-1.

5. У вагітних з вірусним гепатитом акушерські і перинатальні ускладнення асоціюються зі зниженою якістю життя за скороченим опитувальником WHOQOL-BREF. Найнижче респондентки оцінюють сферу фізичного здоров'я (зниження оцінки на 40 %). У сферах психічного здоров'я і соціальних відносин оцінка знижена на 23,6 та 28,7 %. Значно знижена самооцінка як якості життя, так і задоволеності станом здоров'я: переважала оцінка 2 бали (погано). Згідно опитувальника якості життя при хронічних захворюваннях печінки CLDQ знижена якість життя за доменами

«абдомінальні симптоми» ($4,18 \pm 0,33$ балу) та « тривожні почуття», обумовлені занепокоєнням щодо можливого погіршення стану ($3,41 \pm 0,21$). За шкалою HADS при акушерських і перинатальних ускладненнях тривога відмічається у 60,5 % вагітних, зокрема у 15,8 % - клінічно виражена, у 44,8 % діагностують депресію, у 5,3 % - клінічно виражену.

6. До факторів ризику акушерських і перинатальних ускладнень при гепатиті В відносяться показники, що вказують на ендотеліальну дисфункцію та протромботичні зміни коагуляції, показники перебігу гепатиту, шкідливі звички та порушення здорового способу життя, зниження якості життя та порушення психоемоційного стану (високий рівень тривоги та депресії), наявність баквагінозу. Підрахунок суми балів за цими показниками дозволяє відносити пацієнтку до групи підвищеного акушерсько-перинатального ризику.

7. Оптимізація системи ведення вагітності при гепатиті В полягає у застосуванні диференційованої тактики на преконцепційному етапі та при вагітності, що включає проведення додаткових обстежень, оцінку якості життя та психоемоційного стану, рекомендації по здоровому способу життя, консультування психологом та психокорекція. До терапевтичного комплексу включають глутамат аргініну, сполуку магнію з вітаміном В6 та пероральні та вагінальні пробіотики. Застосування запропонованої тактики знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень: плацентарної недостатності, дистресу плода та ЗРП, передчасних пологів, крововтрати в пологах, асфіксії та порушень адаптації у новонародженого.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітні гепатитом В відносяться до групи ризику акушерських і перинатальних ускладнень.
2. Для оцінки ступеня ризику акушерських і перинатальних ускладнень рекомендовано проведення обстежень:
 - а) збір медико-соціального та акушерського-гінекологічного анамнезу;
 - б) оцінка перебігу гепетиту;
 - б) оцінка стану мікробіоценозу піхви (бактеріоскопічно за методикою Ньюджента, бактеріологічно, клінічно за критеріями Amsel);
 - в) оцінка стану системи гемостазу та ендотеліальної функції судин (додаткове визначення D-димеру, фактору фон Віллебранда, оксиду азоту та ендотелііну-1);
 - г) визначення якості життя (опитувальники WHOQOL-BREF, CLDQ) та рівня тривоги і депресії (шкала HADS).
3. Спосіб прогнозування акушерських і перинатальних ускладнень полягає в підрахунку суми балів 17 визначених факторів ризику.
4. Залежно від виявлених порушень рекомендується застосування комплексу заходів. Рекомендації з дотримання здорового способу життя. Глутаргін призначається за схемою: тричі на добу 0,75 г таблетованої форм, термін лікування 2 тижні з 22 тижнів вагітності. Сполука магнію з вітаміном В6 у таблетованій формі 2 таблетки 2 рази на добу (загальна добова доза біля 200 мг Mg²⁺ та 10 мг вітамін В6) з 22 тижнів вагітності протягом 30 діб. При порушеннях мікробіоценозу піхви – комплексний прийом вагінального та кишкового пробіотика з високим вмістом *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*.
5. Пацієнткам проявами тривоги та депресії рекомендована консультація психотерапевта з призначенням відповідної психокорекції (групова терапія, музикотерапія, кататимімагітивні індивідуальні сеанси психотерапії).

ПЕРЕЛІК ПОСИЛАНЬ

1. Голубовська О.А. Інфекційні хвороби. К.: Медицина, 2020. 688 с.
2. Дзюблик ІВ. Вірусні гепатити з парентеральним шляхом передачі: збудники, маркери інфекції, поширення та лабораторна діагностика : навч. посіб. Суми: Сум. держ. ун-т; 2018. 236 с.
3. Досягнення України у боротьбі з гепатитом. Ліки України. 2017;(7):67-8.
4. Зайцев ІА. Вирусные гепатиты у женщин репродуктивного возраста. Актуал. инфектология. 2017;5(3):123-8.
5. Зайцев ІА. Использование количественного определения HbsAg для мониторинга противовирусной терапии хронической HBV-инфекции. Гастроентерология. 2015;(2):83-90.
6. Іщенко ГІ, Деменіна НК. Гепатити та вагітність (огляд літератури). Укр. журн. перинатологія і педіатрія. 2019;(4):64-8.
7. Казарян СМ. Эпидемиологическая значимость вирусных и сочетанных инфекций, влияющих на репродуктивное здоровье женщин [автореферат диссертации]. М.: ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии; 2020. 48 с.
8. Курташ НЯ. Діагностика порушень стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з HBV-інфекцією. Здоровье женщины. 2015;(1):179-81.
9. Магомедова ЗМ. Комплексная профилактика осложнений беременности и родов у женщин с вирусным гепатитом в Республике Дагестан [автореферат диссертации]. Волгоград: Волгогр. гос. мед. ун-т; 2008. 26 с.
10. Матейко ГБ, Матвісів МВ. HBV-інфекція і вагітність. Гал. Лікар. вісн. 2017;24(3):20-2.

11. Матейко ГБ, Матвісів МВ. Перебіг HBV-інфекції у вагітних жінок інфікованих та неінфікованих ВІЛ. Галицький лікарський вісник. 2018; 25(4): 15-20.
12. Матейко ГБ, Матвісів МВ. Ризик інфікування плода і новонародженого у вагітних жінок з HBV- і HCV-інфекцією. Інфекц. хвороби. 2017;(2): 9-14.
13. Мельник ПС, Слабкий ГО, Дзюба ОМ, Чепелевська ЛА, Кудренко МВ. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік, Київ: ДУ «УІСД МОЗ України»; 2017. 516 с.
14. Михайлов МИ, Дадашева АЭ, Мамедов МК. О двух типах групп с высоким риском инфицирования вирусами гепатитов В и С: эпидемиологическое и клиническое значение. В мире вирусных гепатитов. 2011;(1):12-4.
15. Науменко НС. Обоснование программы скрининга беременных на инфекции [автореферат дисертации]: 2020. 23 с.
16. Новикова СВ, Логутова ЛС, Бочарова ИИ. Оптимизация ведения беременных с высоким инфекционным риском. РМЖ. Мать и дитя. 2015;(1):6-9.
17. Перевертень ЛЮ, Матюшкина ЛС, Рачкова ЕВ. Клинико-лабораторная характеристика хронических вирусных гепатитов у беременных. Современнейшие технологии. 2014;(12):66-70.
18. Сергеева ТА. Епідеміологія гепатиту В в Україні: офіційна статистика, реалії, проблеми, перспективи. Клін. імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2017;(5):9-20.
19. Симакова АИ, Матюшкина ЛС, Перевертнев ЛЮ, и др. Хронические вирусные гепатиты и беременность: учеб. пособ. Владивосток: Медицина ДВ; 2017. 66 с.

20. Тетова ВБ, Беляева НМ. Хронический вирусный гепатит В: рекомендации по долгосрочному ведению пациентов: учеб. пособ. М.: РМАНПО; 2017. 76 с.
21. Федюнина ИА. Состояние фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у беременных с нарушениями функции печени [автореферат диссертации]. М.: Первый моск. гос. мед. ун-т. им. И.М. Сеченова; 2018. 24 с.
22. Чуйкова КИ, Ковалева ТА, Евтушенко ИД. Хронические вирусные гепатиты В и С во время беременности (стратегия минимизации риска вертикальной передачи инфекции). Лечащий врач. 2009;(11):68-71.
23. Шехтман М. Клинико-иммунологические варианты острых вирусных гепатитов и беременность. Гинекология 2004;6(1):39-42.
24. Ющук НД, Венгеров ЮЯ. Инфекционные болезни нац. рук. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 1101 с.
25. Abedi, G., Rostami, F., & Nadi, A. (2015). Analyzing the Dimensions of the Quality of Life in Hepatitis B Patients using Confirmatory Factor Analysis. *Global journal of health science*, 7(7 Spec No), 22–31.
26. Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, et al. Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol*. 2015;62(3):533-40.
27. Aggarwal N, Negi N, Aggarwal A, Bodh V, Dhiman RK. Pregnancy with portal hypertension. *J Clin Exp Hepatol*. 2014 Jun;4(2):163-71.
28. Almashhrawi AA, Ahmed KT, Rahman RN, Hammoud GM, Ibdah JA. Liver diseases in pregnancy: diseases not unique to pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 21;19(43):7630-8.
29. Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) [Internet] [cited 2018 Feb 19]. Available from: <http://www.apregistry.com/HCP.aspx>. 22
30. Aslam A, Campoverde Reyes KJ, Malladi VR, Ishtiaq R, Lau DTY. Management of chronic hepatitis B during pregnancy. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2018 Nov;6(4):257-262.

31. Ayoub WS, Cohen E. Hepatitis B Management in the pregnant patient: An Update. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4(3):241-7.
32. Bai H, Zhang L, Ma L, et al. Relationship of hepatitis B virus infection of placental barrier and hepatitis B virus intra-uterine transmission mechanism. *World J Gastroenterol*. 2007 Jul 14;13(26):3625-30.
33. Bartholomew ML, Lee MJ. Management of hepatitis B infection in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(1):137-45.
34. Botturi A, Ciappolino V, Delvecchio G, Boscutti A, Viscardi B, Brambilla P. The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020 Jun 3;12(6):1661.
35. Boutib, A., Chergaoui, S., Marfak, A., Hilali, A., & Youlyouz-Marfak, I. (2022). Quality of Life During Pregnancy from 2011 to 2021: Systematic Review. *International journal of women's health*, 14, 975–1005.
36. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress-A Systematic Review. *Nutrients*. 2017 Apr 26;9(5):429.
37. Brady CW. Liver disease in pregnancy: What's new. *Hepatol Commun*. 2020;4(2):145-56.
38. Braillon A, Dubois G. Viral hepatitis and public health. *Gastroenterol Clin Biol*. 2010 Aug-Sep;34(6-7):419-20.
39. Brookfield KF, Mbata O. Magnesium Sulfate Use in Pregnancy for Preeclampsia Prophylaxis and Fetal Neuroprotection: Regimens in High-Income and Low/Middle-Income Countries. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2023 Mar;50(1):89-99.
40. Brown RS, McMahon BJ, Lok AS, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2016 Jan;63(1):319-33.
41. Brown RS, Verna EC, Pereira MR, et al. Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus drugs in pregnancy: Findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry. *J Hepatol*. 2012 Nov;57(5):953-9.

42. Buchanan C, Tran TT. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2010 Aug;14(3):495-504.
43. Burman BE, Jhaveri MA, Kowdley KV. Third-trimester tenofovir to prevent mother-to-child hepatitis B virus transmission. *Indian J Med Res.* 2017 Jul;146(1):1-4.
44. Bzowej NH, Tran TT, Li R, et al. Total alanine aminotransferase (ALT) flares in pregnant north american women with chronic hepatitis B infection: results from a prospective observational study. *Am J Gastroenterol.* 2019;114(8):1283-91.
45. Campbell LA, Rosenfeld ME. Infection and Atherosclerosis Development. *Arch Med Res.* 2015 Jul;46(5):339-50.
46. Cao LH, Liu ZM, Zhao PL, et al. Efficacy of combined hepatitis B immunoglobulin and hepatitis B vaccine in blocking father-infant transmission of hepatitis B viral infection. *Genet Mol Res.* 2015;14(2):4651-7.
47. Castillo E, Murphy K, Van Schalkwyk J. No. 342-Hepatitis B and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(3):181-90.
48. Chamroonkul N, Piratvisuth T. Hepatitis B during pregnancy in endemic areas: screening, treatment, and prevention of mother-to-child transmission. *Paediatr Drugs.* 2017 Jun;19(3):173-181.
49. Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, et al. Serum alanine aminotransferase and hepatitis B DNA flares in pregnant and postpartum women with chronic hepatitis B. *Am J Gastroenterol.* 2016 Oct;111(10):1410-1415.
50. Chang MH. Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(3):160-7.
51. Chang MS, Gavini S, Andrade PC, McNabb-Baltar J. Caesarean section to prevent transmission of hepatitis B: a meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014;28(8):439-44.

52. Chen HL, Lee CN, Chang CH, et al. Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. *Hepatology*. 2015 Aug;62(2):375-86.
53. Chen HL, Lin LH, Hu FC, et al. Effects of maternal screening and universal immunization to prevent mother-to-infant transmission of HBV. *Gastroenterology*. 2012 Apr;142(4):773-781.e2.
54. Chen HL, Zha ML, Qin G. Prevention strategy for father-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(24):3275-82.
55. Chen XY, Wang XX. Management of liver dysfunction during pregnancy and postpartum in pregnant women who are chronic carriers of hepatitis B virus. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2019;27(2):88-91.
56. Cheung KW, Seto MTY, Lao TT. Prevention of perinatal hepatitis B virus transmission. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300(2):251-259.
57. Chilaka VN, Konje JC. Viral Hepatitis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021 Jan;256:287-296. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.052.
58. Connell LE, Salihu HM, Salemi JL, et al. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes. *Liver Int*. 2011;31(8):1163-70.
59. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020 Apr;36(2):307-321.
60. Dalton LM, Ní Fhloinn DM, Gaydadzhieva GT, et al. Magnesium in pregnancy. *Nutr Rev*. 2016 Sep;74(9):549-57.
61. Darmadi D, Ruslie RH. Endothelin-1 level as a predictor of hepatopulmonary syndrome in liver cirrhosis. *Med Glas (Zenica)*. 2020 Aug 1;17(2):389-394.
62. Deepa R, Mandal S, Van Schayck OCP, Babu GR. Vitamin B6 Levels and Impaired Folate Status but Not Vitamin B12 Associated with Low Birth Weight: Results from the MAASTHI Birth Cohort in South India. *Nutrients*. 2023 Apr 6;15(7):1793.

63. Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214(1):6-14.
64. Du L, Wenning L, Migoya E, et al. Population Pharmacokinetic Modeling to Evaluate Standard Magnesium Sulfate Treatments and Alternative Dosing Regimens for Women With Preeclampsia. *J Clin Pharmacol*. 2019 Mar;59(3):374-385.
65. Dusheiko G, Agarwal K. Delineating the global challenges of hepatitis B virus infection. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2018;3(6):372-3.
66. European Association For The Study Of The Liver. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol*. 2017; 67: 370–398
67. Etienne S, Vosbeck J, Bernsmeier C, Osthoff M. Prevention of Hepatitis B Reactivation in Patients Receiving Immunosuppressive Therapy: a Case Series and Appraisal of Society Guidelines. *J Gen Intern Med*. 2023 Feb;38(2):490-501.
68. Fanni, D., Gerosa, C., Nurchi, V. M., et al. (2021). The Role of Magnesium in Pregnancy and in Fetal Programming of Adult Diseases. *Biological trace element research*, 199(10), 3647–3657.
69. Fisher, J., Cabral de Mello, M., Patel, V., et al. (2012). Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*, 90(2), 139G–149G.
70. Fox BM, Becker BK, Loria AS, et al. Acute Pressor Response to Psychosocial Stress Is Dependent on Endothelium-Derived Endothelin-1. *J Am Heart Assoc*. 2018 Feb 16;7(4):e007863.
71. Fujiwara RT, Bueno LL. Nitric oxide contributes to liver inflammation and parasitic burden control in *Ascaris suum* infection. *Exp Parasitol*. 2022 Jul;238:108267.

72. Funk A., Lu Y., Yoshida K. et al Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2021; 1: P70-84 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30586-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30586-7)
73. Ghany MG. Current treatment guidelines of chronic hepatitis B: The role of nucleos(t)ide analogues and peginterferon. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017 Jun;31(3):299-309.
74. Giles ML, Visvanathan K, Lewin SR, Sasadeusz J. Chronic hepatitis B infection and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(1):37-44.
75. Hamburg-Shields E, Prasad M. Infectious hepatitis in pregnancy. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2020; 63(1): 175-92.
76. Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2011 Dec;55(6):1215-21.
77. Han L, Zhang HW, Xie JX, et al. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol.* 2011;17(38):4321-33.
78. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology.* 2008 Mar;47(3):1067-76.
79. Heathcote EJ, Marcellin P, Buti M, et al. Three-year efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate treatment for chronic hepatitis B. *Gastroenterology.* 2011 Jan;140(1):132-43.
80. Helgeson, V., & Zajdel M. (2017) Adjusting to Chronic Health Conditions. *Annu Rev Psychol.* 3;68:545-571.
81. Henderson JT, Webber EM, Bean SI. Screening for hepatitis B infection in pregnant women: Updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2019;322(4):360-2.
82. Hou J, Wang G, Wang F, et al. Guideline of Prevention and Treatment for Chronic Hepatitis B (2015 Update). *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5(4):297-318.

83. Hu Y, Chen J, Wen J, et al. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013;13:119. doi:10.1186/1471-2393-13-119.
84. Jayawardena R, Majeed S, Sooriyaarachchi P, Abeywarne U, Ranaweera P. The effects of pyridoxine (vitamin B6) supplementation in nausea and vomiting during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2023 Oct;308(4):1075-1084.
85. Jenkins HN, Rivera-Gonzalez O, Gibert Y, Speed JS. Endothelin-1 in the pathophysiology of obesity and insulin resistance. *Obes Rev*. 2020 Dec;21(12):e13086.
86. Jiang HX, Han GR, Wang CM, Ji Y. Maternal-fetal outcomes of lamivudine treatment administered during late pregnancy to highly viremic mothers with hbeag+ chronic hepatitis B. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2012;20(12):888-91.
87. Jin J. Screening for hepatitis B in pregnant women. *JAMA*. 2019;322(4):376.
88. Jindal SK, Rawlins RG, Muller CH, Drobnis EZ. Guidelines for risk reduction when handling gametes from infectious patients seeking assisted reproductive technologies. *Reprod Biomed Online*. 2016;33(2):121-30.
89. Johnson, A. R., George, M., Goud, B. R., & Sulekha, T. (2018). Screening for Mental Health Disorders among Pregnant Women Availing Antenatal Care at a Government Maternity Hospital in Bengaluru City. *Indian journal of psychological medicine*, 40(4), 343–348.
90. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int*. 2009 Jan;29 Suppl 1:133-9. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01933.x. **34**
91. Joshi SS, Coffin CS. Hepatitis B and pregnancy: virologic and immunologic characteristics. *Hepatology Commun*. 2020;4(2):157-71. Published 2020 Jan 2.
92. Kafeshani M, Feizi A, Esmailzadeh A et al. Higher vitamin B6 intake is associated with lower depression and anxiety risk in women but not in men:

- A large cross-sectional study. *Int J Vitam Nutr Res.* 2020 Oct;90(5-6):484-492.
93. Kaić B, Vilibić-Cavlek T, Filipović SK, Nemeth-Blazić T, Pem-Novosel I, Vucina VV, et al. Epidemiology of viral hepatitis. *Acta Med Croatica.* 2013 Oct;67(4):273-9. **7**
 94. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The Role of Magnesium in Neurological Disorders. *Nutrients.* 2018 Jun 6;10(6):730.
 95. Kobayashi T, Kessoku T, Ozaki A, I et al. Vitamin B6 efficacy in the treatment of nonalcoholic fatty liver disease: an open-label, single-arm, single-center trial. *J Clin Biochem Nutr.* 2021 Mar;68(2):181-186.
 96. Kong Y, Liu Y, Liu X, et al. Relationship between the mechanism of hepatitis B virus father-infant transmission and pregnancy outcome. *Arch Gynecol Obstet.* 2017;295(1):253-7.
 97. Kubo A, Shlager L, Marks AR, Lakritz D, Beaumont C, Gabellini K, et al. Prevention of vertical transmission of hepatitis B: An observational study. *Ann Intern Med.* 2014 Jun 17;160(12):828-35.
 98. Kushner T, Sarkar M. Chronic hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2018 Aug 22;12(1):24-28.
 99. Lagadec, N., Steinecker, M., Kapassi, A., et al. (2018). Factors influencing the quality of life of pregnant women: a systematic review. *BMC pregnancy and childbirth*, 18(1), 455.
 100. Leeper C, Lutzkanin A. Infections during pregnancy. *Prim Care.* 2018;45(3):567-86.
 101. Li M, Zhu Y. Impact of hepatitis B virus on sperm parameters and outcome of assisted reproductive technology. 2013;42(2):237-44.
 102. Liu M, Yang H, Mao Y. Magnesium and liver disease. *Ann Transl Med.* 2019 Oct;7(20):578.
 103. Liu Y, Zhang J, Zhang R, et al. Relationship between the immunohistopathological changes of hepatitis b virus carrier mothers'

- placentas and fetal hepatitis B virus infection. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2002;37(5):278-80.
104. Lv N, Chu XD, Sun YH, et al. Analysis on the outcomes of hepatitis B virus perinatal vertical transmission: nested case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26(11):1286-91.
 105. Ma K, Berger D, Reau N. Liver Diseases During Pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2019;23(2):345-61.
 106. Ma X, Sun D, Li C, Ying J, Yan Y. Chronic hepatitis B virus infection and preterm labor(birth) in pregnant women-an updated systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2018; 90(1):93-100. doi: 10.1002/jmv.24927.
 107. Maraolo AE, Gentile I, Buonomo AR, Pinchera B, Borgia G. Current evidence on the management of hepatitis B in pregnancy. *World J Hepatol*. 2018;10(9):585-94.
 108. McQuillian GM, Kruszon-Moran D, Denniston MM, Hirsch R. Viral hepatitis. *NCHS Data Brief*. 2010 Mar;(27):1-8. **6**
 109. Mikhael M, Bronson C, Zhang L, et al. Lack of Evidence for Time or Dose Relationship between Antenatal Magnesium Sulfate and Intestinal Injury in Extremely Preterm Neonates. *Neonatology*. 2019;115(4):371-378.
 110. Montagnoli, C., Zanconato, G., Cinelli, G., et al. (2020). Maternal mental health and reproductive outcomes: a scoping review of the current literature. *Archives of gynecology and obstetrics*, 302(4), 801–819.
 111. Nasreen, H. E., Rahman, J. A., Rus, R. M., et al. (2018). Prevalence and determinants of antepartum depressive and anxiety symptoms in expectant mothers and fathers: results from a perinatal psychiatric morbidity cohort study in the east and west coasts of Malaysia. *BMC psychiatry*, 18(1), 195.
 112. Nguyen G, Garcia RT, Nguyen N, et al. Clinical course of hepatitis B virus infection during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Apr 1;29(7):755-64.
 113. Nguyen LH, Nguyen MH. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: is elective cesarean section in highly viremic mothers an

- appropriate adjunct to immunoprophylaxis? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(10):1356-7.
114. Noah, L., Dye, L., Bois De Fer, B., et al. (2021). Effect of magnesium and vitamin B6 supplementation on mental health and quality of life in stressed healthy adults: Post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Stress and health: journal of the International Society for the Investigation of Stress*, 37(5), 1000–1009.
 115. Pan CQ, Duan Z, Dai E, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med.* 2016 16;374(24):2324-34.
 116. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 May;10(5):452-9.
 117. Pan CQ, Han GR, Jiang HX, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012 May;10(5):520-6.
 118. Pan CQ, Zou HB, Chen Y, et al. Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11(10):1349-55.
 119. Parpaglioni R, Metta E, Zagari A, Celleno D. Spontaneous splenic vein aneurysm rupture in the puerperium. *Int J Obstet Anesth.* 2009;18(1):48-51.
 120. Pawlowska M, Pniewska A, Pilarczyk M, Kozielowicz D, Domagalski K. Prophylaxis of vertical HBV infection. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Oct;15(10):1361-8.
 121. Pisano MB, Giadans CG, Flichman DM, Ré VE, Preciado MV, Valva P. Viral hepatitis update: Progress and perspectives. *World J Gastroenterol.* 2021 Jul 14;27(26):4018-4044. doi: 10.3748/wjg.v27.i26.4018.
 122. Pouteau E, Kabir-Ahmadi M, Noah L, et al. Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with

- low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial. *PLoS One*. 2018 Dec 18;13(12):e0208454.
123. Rees, S., Channon, S., & Waters, C. S. (2019). The impact of maternal prenatal and postnatal anxiety on children's emotional problems: a systematic review. *European child & adolescent psychiatry*, 28(2), 257–280.
 124. Rijckborst V, Janssen HL. The role of interferon in hepatitis B therapy. *Curr Hepat Rep*. 2010 Nov;9(4):231-8.
 125. Riveiro-Barciela M, Marcos-Fosch C, Martinez-Valle F, et al. Nave hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B patients are at risk of carotid atherosclerosis: A prospective study. *World J Gastroenterol*. 2021 Aug 14;27(30):5112-5125.
 126. Saleh L, Verdonk K, Visser W, van den Meiracker AH, Danser AH. The emerging role of endothelin-1 in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016 Oct;10(5):282-93.
 127. Salemi JL, Whiteman VE, August EM, et al. Maternal hepatitis B and hepatitis C infection and neonatal neurological outcomes. *J Viral Hepat*. 2014;21(11):e144-e153.
 128. Sasagawa Y, Yamada H, Morizane M, et al. Hepatitis B virus infection: Prevention of mother-to-child transmission and exacerbation during pregnancy. *J Infect Chemother*. 2019 Aug;25(8):621-625.
 129. Sato K. Why is vitamin B6 effective in alleviating the symptoms of autism? *Med Hypotheses*. 2018 Jun;115:103-106.
 130. Saussakova, S., Dauletova, G., Nakipov, Z., et al. (2023). Health-Related Quality of Life in Patients with Chronic Hepatitis B: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Iranian journal of public health*, 52(3), 453–462.
 131. Scharf RE. Thrombocytopenia and Hemostatic Changes in Acute and Chronic Liver Disease: Pathophysiology, Clinical and Laboratory Features, and Management. *J Clin Med*. 2021 Apr 6;10(7):1530.
 132. Schevchenko-Makarenko, O. P., Schostakovych-Koretska, L. R., Chykarenko, Z. O., Tkachenko, V. D., & Lisnicha, O. O. (2017). Evaluation

- of life quality of patients with chronic hepatitis C. *Medicni perspektivi*, 22(4), 81-86.
133. Schinazi RF, Ehteshami M, Bassit L, Asselah T. Towards HBV curative therapies. *Liver Int.* 2018 Feb;38 Suppl 1:102-114.
 134. Ségéral O, N'Diaye DS, Prak S, et al. Usefulness of a serial algorithm of HBsAg and HBeAg rapid diagnosis tests to detect pregnant women at risk of HBV mother-to-child transmission in Cambodia, the ANRS 12328 pilot study. *J Clin Virol.* 2018;109:29-34.
 135. Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010 Jul;116(1):147-59.
 136. Silverman NS. Hepatitis B screening in pregnant women: a perspective on the New USPSTF Recommendations. *JAMA.* 2019;322(4):312-4. doi:10.1001/jama.2019.8252. **117**
 137. Song J, Yang F, Wang S, et al. Efficacy and safety of antiviral treatment on blocking the mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2019;26(3):397-406.
 138. Stravitz, R.T.; Bowling, R.; Bradford, R.L.; et al. Role of procoagulant microparticles in mediating complications and outcome of acute liver injury/acute liver failure. *Hepatology* 2013, 58, 304–313.
 139. Stravitz, R.T.; Lisman, T. Rebalanced Hemostasis in Patients with Acute Liver Failure. *Semin. Thromb. Hemost.* 2015, 41, 468–473.
 140. Sun W, Zhao S, Ma L, et al. Telbivudine treatment started in early and middle pregnancy completely blocks HBV vertical transmission. *BMC Gastroenterol.* 2017 Apr 13;17(1):51.
 141. Sylvester-Armstrong KR, Duff P. Evidence for use of tenofovir in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B infection. *Clin Obstet Gynecol.* 2019 Dec;62(4):835-845.
 142. Tan HH, Lui HF, Chow WC. Chronic hepatitis B virus (HBV) infection in pregnancy. *Hepatol Int.* 2008 Sep;2(3):370-5.

143. Tan J, Liu X, Mao X, et al. HBsAg positivity during pregnancy and adverse maternal outcomes: a retrospective cohort analysis. *J Viral Hepat.* 2016;23(10):812-9.
144. Tan J, Mao X, Zhang G, et al. Hepatitis B surface antigen positivity during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2018; 25(11): 1372-1383.
145. Te HS, Jensen DM. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview. *Clin Liver Dis.* 2010 Feb;14(1):1-21.
146. Ter Borg MJ, Leemans WF, De Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat.* 2008 Jan;15(1):37-41.
147. Terrault NA, Bzowej NH, Chang KM, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology.* 2016 Jan;63(1):261-83.
148. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18(2):117-130.
149. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology.* 2018 Apr;67(4):1560-1599.
150. The data of population Census of Ukraine [Internet]; 2017 [updated 2018 Nov 6; cited 2019 June 15]. Available: http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2007/ds/nas_rik/nas_u/nas_rik_u.html.
151. Thuener J. Hepatitis A and B infections. *Prim Care.* 2017 Dec;44(4):621-629. doi: 10.1016/j.pop.2017.07.005.
152. Ting JY, Kingdom JC, Shah PS. Antenatal glucocorticoids, magnesium sulfate, and mode of birth in preterm fetal small for gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S818-S828.
153. Tolunay HE, Aydın M, Cim N, et al. Maternal and Fetal Outcomes of Pregnant Women with Hepatic Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract.* 2020 Jan 8;2020:5819819.

154. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy [published correction appears in *Am J Gastroenterol*. 2016 Nov;111(11):1668]. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(2):176-96.
155. Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleve Clin J Med*. 2009 May;76 Suppl 3:S25-9. doi: 10.3949/ccjm.76.s3.06.
156. Tripodi, A. Liver disease and hemostatic (dys)function. *Semin. Thromb. Hemost.* 2015, 41, 462–467.
157. Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. *J Hepatol*. 2005; 43(5): 771-5.
158. Unal C, Tanacan A, Ziyadova G, Fadiloglu E, Beksac MS. Effect of viral load on pregnancy outcomes in chronic hepatitis B infection. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Sep;45(9):1837-1842. doi: 10.1111/jog.14065.
159. Van Ommen C, Marquez V, Lowe C, et al. Assessing maternity care providers' knowledge of the management of hepatitis B in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019 May;41(5):616-622.
160. Van Thiel DH, Gavalier JS. Pregnancy-associated sex steroids and their effects on the liver. *Semin Liver Dis*. 1987;7(1):1-7.
161. Viebahn, I. , Porta, S., Kisters, K. (2016). Magnesium status correlates with health and quality of life. *Trace Elements and Electrolytes*, 33, 70–73.
162. Visvanathan K, Dusheiko G, Giles M, et al. Managing HBV in pregnancy. Prevention, prophylaxis, treatment and follow-up: position paper produced by Australian, UK and New Zealand key opinion leaders. *Gut*. 2016;65(2):340-50.
163. Wang JS, Chen H, Zhu QR. Transformation of hepatitis B serologic markers in babies born to hepatitis B surface antigen positive mothers. *World J Gastroenterol*. 2005 Jun 21;11(23):3582-5.
164. Ward JW. Building the evidence base to eliminate hepatitis B and C as public health threats. *Lancet Infect Dis*. 2016 Dec;16(12):1314-6. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30272-9.

165. Wei J, Xue S, Zhang J, Wang S, Wang B. Study of the relationship in pregnant women between hepatitis B markers and a placenta positive for hepatitis B surface antigen. *J Perinat Med*. 2015;43(2):191-9.
166. Wen WH, Chang MH, Zhao LL, Ni YH, Hsu HY, Wu JF, et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: Significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol*. 2013 Jul;59(1):24-30.
167. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(4):933-45. doi:10.1016/j.jhep.2015.11.030.
168. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, Glass A, Kidson BL, Heron LG, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: An Australian experience. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 May;10(5):452-9.
169. World Health Organization. Division of Mental Health. (1996). WHOQOL-BREF: introduction, administration, scoring and generic version of the assessment: field trial version, December 1996. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63529>
170. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016-2021. Towards ending viral hepatitis (No. WHO/HIV/2016.06). Available: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/246177/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf>. 86
171. World Health Organization. Global hepatitis report 2017.
172. World Health Organization. Hepatitis B and breastfeeding. *J Int Assoc Physicians AIDS Care*. 1998;4(7):20-1.
173. World Health Organization. Hepatitis B vaccination recommendations for infants, children, and adolescents. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54(RR-16):7-8.
174. Wu Y, Liu J, Liu M. Progress in research of effect of pregnancy complicated with hepatitis B virus infection on maternal and infant safety. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2019 Jul 10;40(7):854-858.
175. Xu WM, Cui YT, Wang L, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: A multicentre,

- randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat.* 2009 Feb;16(2):94-103.
176. Yan Y, Xu D, Wang W. The role of placenta in hepatitis B virus intrauterine transmission. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1999;34(7):392-5.
177. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus--a systematic review. *Virol J.* 2008 Aug 28;5:100. doi: 10.1186/1743-422X-5-100.
178. Yi P, Chen R, Huang Y, Zhou RR, Fan XG. Management of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: Propositions and challenges. *J Clin Virol.* 2016;77:32-9. doi:10.1016/j.jcv.2016.02.003.
179. Yi W, Pan CQ, Hao J, et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol.* 2014;60(3):523-9. doi:10.1016/j.jhep.2013.11.008.
180. Yin XR, Liu ZH, Liu ZH, et al. Getting to zero mother-to-child transmission of hepatitis B virus: dream and challenge. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2018;26(4):262-5.
181. Younossi, Z. M., Guyatt, G., Kiwi, M., Boparai, N., & King, D. (1999). Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut*, 45(2), 295–300.
182. Yuan J, Yu Y, Zhu T, et al. Oral Magnesium Supplementation for the Prevention of Preeclampsia: a Meta-analysis or Randomized Controlled Trials. *Biol Trace Elem Res.* 2022 Aug;200(8):3572-3581.
183. Zhang BF, Cheng ML, Zhang Q, et al. Clinical study on blocking mother-to-child transmission of hepatitis B virus with high viral load and HBeAg positivity during pregnancy in Guizhou province. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* 2018 Dec 20;26(12):945-950.
184. Zhang H, Pan CQ, Pang Q, et al. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology.* 2014 Aug;60(2):468-76.

185. Zhang L, Gui X, Fan J, Bo Wang, et al. Breast feeding and immunoprophylaxis efficacy of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(2):182-186.
186. Zhang SL, Yue YF, Bai GQ, Shi L, Jiang H. Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol.* 2004 1;10(3):437-8.
187. Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

5. Мудра Ю. С., Савченко С. Є. Особливості перебігу вагітності при вірусному гепатиті В. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2022. 2 (50): 72-79. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*
6. Мудра Ю.С. Якість життя та психоемоційний стан вагітних із вірусним гепатитом В. Український журнал Здоров'я жінки, 2023. 2(165): 22-27. <https://doi.org/10.15574/HW.2023.165.22>
7. Жданович О. І., Савченко С. Є., Мудра Ю. С., Коломійченко Т. В. Судинні фактори та їхня роль у розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з вірусним гепатитом В Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 1(93): 69-75; doi 10.15574/PP.2023.93.69 *(Здобувачем проведено набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*
8. Мудра Ю.С., Мудрий С.І. Оптимізація тактики ведення вагітності при гепатиті В Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2023. 1 (51): 67-74. *(Здобувачем проведено аналіз літературних джерел, набір клінічного матеріалу, узагальнення результатів дослідження, оформлення і підготовка статті до друку).*

Додаток Б**ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

Основні положення роботи представлені і обговорювалися на наступних наукових форумах: XV з'їзд акушерів-гінекологів України та науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство та гінекологія: актуальні та дискусійні питання» (21-22 жовтня 2021 р., Київ), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27-28 жовтня 2022 р., Київ).