

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЗАПОПАДНА ЮЛІЯ МИКОЛАЇВНА

УДК: 618.3-06:616.36-002-022-055.26:578.74]-07-08-039.71

**ПРЕГРАВІДАРНА ПІДГОТОВКА ТА АКУШЕРСЬКА ТАКТИКА У ЖІНОК З
НСV- ІНФЕКЦІЄЮ**

22 «Охорона здоров'я»
222 «Медицина»

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.М. Запопадна

Науковий керівник
ЧАЙКА Кирило ВОЛОДИМИРОВИЧ
доктор медичних наук, професор

КИЇВ – 2025

АНОТАЦІЯ

Запопадна Ю.М. Прегравідарна підготовка та акушерська тактика у жінок з HCV- інфекцією. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (наукова спеціальність «Акушерство та гінекологія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика МОЗ України. – Київ, 2025

Дисертаційна робота присвячена зниженню частоти акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з HCV-інфекцією, шляхом розробки та впровадження ефективного комплексу прегравідарної підготовки та комплексних лікувально-діагностичних заходів під час вагітності у цій групі вагітних.

Дослідження проведено на клінічній базі кафедри репродуктивної та пренатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика у КНП «Київському міському центрі репродуктивної та перинатальної медицини» в м. Києві протягом 2021-2024рр. та включало в себе три етапи виконання.

На I етапі було проведено ретроспективний аналіз за матеріалами архіву КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» за період 2016-2021рр. 351 історії пологів жінок з HCV-інфекцією з метою проведення аналізу перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та перинатальних результатів - основна група (ОГ), контрольна група (КГ) - 50 вагітних без HCV-інфекції.

На II етапі в проспективне дослідження було включено 80 вагітних з HCV-інфекцією, які було розподілено на групи: I (основна) група – 40 вагітних з HCV-інфекцією, яким була запропонована прегравідарна підготовка та тактика ведення вагітності розроблена автором; II (порівняльна) група – 40 вагітних з HCV-інфекцією, які спостерігались згідно клінічних протоколів МОЗ України; контрольна група (КГ) – 50 соматично здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

На III етапі роботи проведено оцінку клінічної та лабораторної ефективності запропонованого алгоритму прегравідарної підготовки та тактики ведення вагітності у досліджених пацієнток та проаналізовано перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених. Проведено проспективний клініко-статистичний аналіз імунного статусу в 28 та 36 тижнів вагітності у 74 жінок із HCV-інфекцією, які були поділені на групи: I група - 28 вагітних, які отримували Рекомбінантний ІФН- α 2, II група – 29 вагітних, які не отримували його. Дослідження проведені на базі КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» за період 2021-2024рр. Контрольну групу (КГ) становили 30 здорових вагітних жінок.

Для вирішення поставленої мети були визначені наступні завдання: встановити (ретроспективно) частоту виникнення акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з HCV-інфекцією; оцінити особливості перебігу вагітності, пологів та стан новонароджених у пацієнток з HCV-інфекцією та виявити найбільш інформативні критерії, які прогнозують розвиток ускладнень; з'ясувати клінічні симптоми порушення функціонального стану печінки у вагітних із HCV-інфекцією; визначити особливості функціонального стану фетоплацентарного комплексу та морфологічної структури послідів у досліджуваних вагітних; вивчити імунологічний статус у досліджуваних вагітних; оцінити психосоматичний стан вагітних із HCV-інфекцією; розробити, впровадити та оцінити ефективність прегравідарної підготовки та комплексу прегравідарних лікувально-діагностичних заходів під час вагітності, спрямованих на зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у досліджуваних вагітних.

Ретроспективний аналіз перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених на тлі HCV-інфекції продемонстрував високу частоту наступних ускладнень: загрози переривання (18,2%), гестаційної анемії (37,3%), плацентарної недостатності на тлі ЗРП (19,6%), прееклампсії (12,8%), передчасного вилиття навколоплідних вод (11,9%), передчасних пологів (11,9%), слабкості пологової діяльності (10,8%), збільшення крововтрати, дистресу плода (9,6%), гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС (16,6%), недоношеності (11,7%) та кон'югаційної жовтяниці (10,3%), частота КР – 24,5%.

Особливості перебігу вагітності та пологів у пацієнток з HCV-інфекцією характеризуються достовірним збільшенням загрози переривання вагітності - 7 (17,5%) випадків проти 2 (4,0%), $p<0,001$; частоти гестаційної анемії - 12 (30,0%) випадків проти 6 (12,0%), $p<0,001$; преєклампсії 6 (15,0%) випадків проти 1 (2,0%), $p<0,001$, плацентарної недостатності 13 (32,5%) випадків проти 3 (6,0%), $p<0,001$, внутрішньопечінкового холестазу вагітних 5 (12,5%) випадків $p<0,001$; передчасного розриву плодових оболонок 15 (37,5%) випадків проти 2 (4,0%), $p<0,001$; передчасних пологів 7 (17,5%) випадків, $p<0,001$; дистресом плода 5 (12,5%) випадків проти 1 (2,0%), $p<0,001$; частота КР склала 9 (22,5%) проти 2 (4,0%), випадки $p<0,001$.

Стан дітей, народжених від матерів із HCV-інфекцією, характеризується достовірним зниженням маси та довжини тіла ($p<0,001$), оцінки по шкалі Апгар ($p<0,001$); достовірно вищою частотою розвитку кон'югаційної жовтяниці 7 (17,5%) ($\chi^2=7,97$; $p=0,005$), гострого гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС 8 (16,6%) ($p<0,001$). Показники стану новонародженого та перебіг раннього неонатального періоду мають кореляційний зв'язок з ускладненнями вагітності, а саме: зниження оцінки по Апгар з передчасними пологами, передчасним розривом плодових оболонок; дуже виражений зв'язок між розвитком кон'югаційної жовтяниці з анемією та загрозою переривання вагітності, сильний зв'язок із передчасним розривом плодових оболонок і передчасними пологами; слабкий негативний зв'язок рівня РАМГ-1 перед розродженням з масою ($rs=-0,232$; $p=0,038$) та довжиною тіла новонароджених ($rs=0,332$; $p=0,008$).

Незважаючи на відсутність специфічних скарг та симптомів у вагітних із HCV-інфекцією, частота астеничного синдрому, що проявляється слабкістю та підвищеною стомлюваністю, дратівливістю, а також диспепсичними явищами, представленими нудотою, блюванням, печією достовірно вище, ніж у здорових вагітних ($p<0,05$); спостерігається достовірне збільшення рівня АЛТ, АСТ та холестерину ($p<0,001$) на тлі достовірно зменшення рівня загального білка $p<0,001$); ознаки дифузних змін печінки при УЗД виявлялися у 30,0% вагітних із HCV-інфекцією.

Особливості функціонального стану ФПК у вагітних із HCV-інфекцією перед розродженням характеризуються порушенням плодової гемодинаміки - підвищення індексу резистентності (IP) в маткових артеріях до $1,9 \pm 0,1$ та артерії пуповини до $3,4 \pm 0,3$, що є ознаками порушень компенсаторних можливостей в системі мати-плацента-плід. Дисгормональні порушення плаценти характеризувалися достовірним зменшенням рівня Е2 до $45,4 \pm 1,9$ нмоль/л; ПЛ до $200,4 \pm 12,5$ нмоль/л; ПГ до $404,5 \pm 12,6$ нмоль/л та збільшення вмісту Кр до $815,4 \pm 14,5$ нмоль/л, підвищенням рівня некон'югованого естріолу та плацентарного альфа-1 мікроглобуліну; ($p < 0,05$). Патоморфологічні особливості посліду були наступні: фібріноїдний некроз, набряк оболонок, крововиливи та лімфо-лейкоцитарна інфільтрація в плаценті.

Імунологічний статус вагітних при HCV- інфекції був наступний: при аналізі показників клітинної ланки імунітету були виявлені достовірно низькі показники імунорегуляторного індексу (ІРІ), вищі показники відносної кількості CD3+HLA-DR+ і абсолютної кількості CD3+HLA-DR+; виявлено активацію неспецифічної гуморальної імунної відповіді – підвищення IgM та рівня ЦІК; достовірне зниження концентрації ІФН- α , ІФН- γ та ФНП- α , ІЛ-4 та ІЛ-10, ($p < 0,001$). Кореляційний аналіз виявив, що ІРІ мав сильні позитивні зв'язки із вмістом CD3+CD4+-лімфоцитів – відносним ($r = 0,825$; $p < 0,001$) та абсолютним вмістом ($r = 0,4$ $= -0,876$; $p < 0,001$); відсотковим вмістом активованих Т-лімфоцитів (CD3+HLA-DR+) та природних кілерів (CD3-CD16+56+) ($r = 0,994$; $p < 0,001$).

Фактором ризику тривожного стану при вагітності є наявність HCV-інфекції, який характеризується достовірним збільшенням рівня тривоги та зниженням показників якості життя, особливо за рахунок психосоматичного компонента. Показники рівня тривоги в III триместрі вагітності характеризуються підвищенням рівня сумарної тривоги в II групі дослідження $9,0$ [$4,0-15,0$] проти $5,0$ [$2,0-10,5$] в КГ; ($p = 0,003$), за рахунок тільки психічного компонента в II групі дослідження $4,0$ [$1,0-6,0$] проти $2,0$ [$0,0-3,0$] в КГ; ($p < 0,001$) та були в 2 рази вище. Сумарна оцінка якості життя (ЯЖ) перед розродженням характеризується зниженням сумарної оцінки ЯЖ в II групі дослідження $46,0$ [$42,0-51,0$] проти $52,0$ [$46,0-56,5$] в КГ, ($p < 0,001$) майже за всіма параметрами. Оцінка сім'ї в обох групах

дослідження була однаковою - (8,0 [6,0-8,0] в II групі дослідження проти 8,0 [7,0-8,0] в КГ, $p=0,069$), а показники здоров'я ($p<0,001$), душевного спокою ($p<0,001$), духовних потреб ($p<0,001$), розваг ($p=0,027$), матеріального стану ($p=0,02$), харчування ($p=0,009$) та житлових умов ($p=0,011$) мали тенденцію до зниження.

Ефективність проведено алгоритму продемонструвала в III триместрі достовірне підвищення показників еритроцитів та гемоглобіну в загальному аналізі крові (рівень еритроцитів в 38-39 тижнів - $3,9\pm0,05$ проти $3,1\pm0,03$, ($p<0,05$) та гемоглобіну $134\pm1,3$ г/л проти $100\pm1,2$ г/л, $p<0,001$); достовірне зниження показників амінотрансфераз (в I групі вагітних було відмічено зниження середнього рівня АЛТ та АСТ у 1,7 рази порівняно з вихідним рівнем; середні показники АЛТ були в 1,6 разів нижчими, ніж у групі порівняння (II група) в аналогічний період гестації ($p=0,011$), а АСТ - у 1,5 рази ($p=0,045$); достовірне зниження рівня ПАМГ ($9,43\pm0,81$ нг/мл проти $30,75\pm1,14$ нг/мл ($p<0,001$); зниження рівня віремії ($1,1 \cdot 10^4$ проти $6,24 \cdot 10^5$, копій/мл ($p<0,001$), що призвело до достовірного зниження ризику вертикальної передачі інфекції в 2,9 рази; ($\chi^2=6,36$; ОШ 9,52; 95% ДІ: 1,15-78,84; $p=0,012$).

Використання запропонованої прегравідарної підготовки та тактики ведення вагітності на тлі HCV інфекції дозволяє знизити частоту загрози переривання вагітності в 1,8 рази, гестаційної анемії в 1,7 рази, плацентарної недостатності в 2,2 рази; передчасних пологів – у 3,5 рази; передчасний розрив плодових оболонок – в 2,4 рази; акушерських кровотеч – у 2,5 рази; дистреса плода – у 2,5 рази, що дозволило знизити частоту абдомінального розродження в 1,3 рази.

Ключові слова: вагітність, пренатальна діагностика, прегравідарна підготовка, перебіг вагітності та пологів, акушерські ускладнення, перинатальні ускладнення, хронічний вірусний гепатит С, діагностика вірусних гепатитів, вірусне навантаження, функціональний стан печінки, плацента, плацентарна дисфункція, стан новонароджених, імунологічний стан вагітних, психологічний стан вагітних, вертикальна трансмісія вірусу.

ANNOTATION

Zapopadna Y.M. Pre-pregnancy preparation and obstetric tactics in women with HCV infection. - 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 (Obstetrics and Gynecology). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine of MH Ukraine. – Kyiv, 2025.

The dissertation is devoted to reducing the frequency of obstetric and perinatal complications in pregnant women with HCV infection, through the development and implementation of an effective complex of pre-pregnancy preparation and comprehensive medical and diagnostic measures during pregnancy in this group of pregnant women.

The study was conducted at the clinical base of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproducology of the P.L. Shupyk National University of Health Care of Ukraine at the Kyiv City Center for Reproductive and Perinatal Medicine in Kyiv during 2021-2024. and included three stages of implementation.

At the first stage, a retrospective analysis will be conducted based on the materials of the archive of the Kyiv City Center for Reproductive and Perinatal Medicine for the period 2016-2021. 351 birth histories of women with HCV infection, in order to analyze the course of pregnancy, childbirth, postpartum period and perinatal outcomes - main group (OG), control group (CG) - 50 pregnant women without HCV infection.

At the second stage, 80 pregnant women with HCV infection will be included in the prospective study, who will be divided into groups: I (main) group - 40 pregnant women with HCV infection, who were offered pre-pregnancy preparation and pregnancy management tactics developed by the author; II (comparative) group - 40 pregnant women with HCV infection, who were observed according to the clinical protocols of the Ministry of Health of Ukraine; control group (CG) - 50 somatically healthy pregnant women with a physiological course of pregnancy.

At the third stage of the work, the clinical and laboratory effectiveness of the proposed algorithm for pre-pregnancy preparation and pregnancy management tactics in the studied patients was assessed and the course of pregnancy, childbirth and the condition

of the newborns were analyzed. A prospective clinical and statistical analysis of the immune status at 28 and 36 weeks of pregnancy was conducted in 74 women with HCV infection, who were divided into groups: Group I - 28 pregnant women who received Recombinant IFN- α 2, Group II - 29 pregnant women who did not receive it. The studies were conducted on the basis of the Kyiv City Center for Reproductive and Perinatal Medicine for the period 2021-2024. The control group (CG) consisted of 30 healthy pregnant women.

To achieve the goal, the following tasks were defined: to establish (retrospectively) the frequency of obstetric and perinatal complications in women with HCV infection; to assess the features of pregnancy, childbirth and the condition of newborns in patients with HCV infection and identify the most informative criteria that predict the development of complications; to clarify the clinical symptoms of impaired liver function in pregnant women with HCV infection; to determine the features of the functional state of the fetoplacental complex and the morphological structure of the placenta in the studied pregnant women; to study the immunological status of the studied pregnant women; to assess the psychosomatic state of pregnant women with HCV infection; to develop, implement and evaluate the effectiveness of pre-pregnancy preparation and a complex of pre-pregnancy medical and diagnostic measures during pregnancy aimed at reducing the frequency of obstetric and perinatal complications in the studied pregnant women.

Retrospective analysis of the course of pregnancy, childbirth and the condition of newborns against the background of HCV infection demonstrated a high frequency of the following complications: the threat of abortion (18.2%), gestational anemia (37.3%), placental insufficiency against the background of RP (19.6%), preeclampsia (12.8%), premature rupture of amniotic fluid (11.9%), premature birth (11.9%), weakness of labor activity (10.8%), increased blood loss, fetal distress (9.6%), hypoxic-ischemic damage to the CNS (16.6%), prematurity (11.7%) and conjugation jaundice (10.3%), the frequency of CR - 24.5%.

Features of the course of pregnancy and childbirth in patients with HCV infection are characterized by a significant increase in the threat of abortion - 7 (17.5%) cases versus 2 (4.0%), $p < 0.001$; incidence of gestational anemia - 12 (30.0%) cases vs. 6 (12.0%),

$p < 0.001$; preeclampsia 6 (15.0%) cases vs. 1 (2.0%), $p < 0.001$, placental insufficiency 13 (32.5%) cases vs. 3 (6.0%), $p < 0.001$, intrahepatic cholestasis of pregnancy 5 (12.5%) cases $p < 0.001$; premature rupture of membranes 15 (37.5%) cases vs. 2 (4.0%), $p < 0.001$; premature birth 7 (17.5%) cases, $p < 0.001$; fetal distress 5 (12.5%) cases vs. 1 (2.0%), $p < 0.001$; the incidence of CR was 9 (22.5%) vs. 2 (4.0%), cases $p < 0.001$.

The condition of children born to mothers with HCV infection is characterized by a significant decrease in body weight and length ($p < 0.001$), Apgar score ($p < 0.001$); a significantly higher frequency of development of conjugated jaundice 7 (17.5%) ($\chi^2 = 7.97$; $p = 0.005$), acute hypoxic-ischemic CNS damage 8 (16.6%) ($p < 0.001$). Indicators of the condition of the newborn and the course of the early neonatal period have a correlation with pregnancy complications, namely: a decrease in Apgar score with premature birth, premature rupture of membranes; a very pronounced relationship between the development of conjugated jaundice with anemia and the threat of abortion, a strong connection with premature rupture of membranes and premature birth; a weak negative connection of the level of PAMG-1 before delivery with the weight ($r_s = -0.232$; $p = 0.038$) and body length of newborns ($r_s = 0.332$; $p = 0.008$).

Despite the absence of specific complaints and symptoms in pregnant women with HCV infection, the frequency of asthenic syndrome, manifested by weakness and increased fatigue, irritability, as well as dyspeptic phenomena represented by nausea, vomiting, heartburn, is significantly higher than in healthy pregnant women ($p < 0.05$); there is a significant increase in the level of ALT, AST and cholesterol ($p < 0.001$) against the background of a significant decrease in the level of total protein ($p < 0.001$); signs of diffuse liver changes during ultrasound were detected in 30.0% of pregnant women with HCV infection.

Features of the functional state of the FPC in pregnant women with HCV infection before delivery are characterized by impaired fetal hemodynamics - an increase in the resistance index (RI) in the uterine arteries to 1.9 ± 0.1 and the umbilical artery to 3.4 ± 0.3 , which are signs of impaired compensatory capabilities in the mother-placenta-fetus system. Dyshormonal disorders of the placenta were characterized by a significant decrease in the level of E2 to 45.4 ± 1.9 nmol/l; PL to 200.4 ± 12.5 nmol/l; PG to 404.5 ± 12.6

nmol/l and an increase in the content of Kr to 815.4 ± 14.5 nmol/l, an increase in the level of unconjugated estriol and placental alpha-1 microglobulin; ($p < 0.05$). Pathomorphological features of the placenta were as follows: fibrinoid necrosis, edema of the membranes, hemorrhages and lympho-leukocyte infiltration in the placenta.

The immunological status of pregnant women with HCV infection was as follows: when analyzing the indicators of the cellular immunity, significantly low values of the immunoregulatory index (IRI), higher values of the relative number of CD3+HLA-DR+ and the absolute number of CD3+HLA-DR+ were detected; activation of the nonspecific humoral immune response was detected - an increase in IgM and the level of CIC; a significant decrease in the concentration of IFN- α , IFN- γ and TNF- α , IL-4 and IL-10, ($p < 0.001$). Correlation analysis revealed that IRI had strong positive relationships with the content of CD3+CD4+ lymphocytes – relative ($r = 0.825$; $p < 0.001$) and absolute content ($r = 0.4$ -0.876 ; $p < 0.001$); percentage of activated T-lymphocytes (CD3+HLA-DR+) and natural killers (CD3-CD16+56+) ($r = 0.994$; $p < 0.001$).

The risk factor for anxiety during pregnancy is the presence of HCV infection, which is characterized by a significant increase in the level of anxiety and a decrease in quality of life indicators, especially due to the psychosomatic component. Anxiety indicators in the III trimester of pregnancy are characterized by an increase in the level of total anxiety in the II study group $9.0 [4.0-15.0]$ versus $5.0 [2.0-10.5]$ in the CG; ($p = 0.003$), due to only the mental component in the II study group $4.0 [1.0-6.0]$ versus $2.0 [0.0-3.0]$ in the CG; ($p < 0.001$) and was 2 times higher. The total assessment of quality of life (QOL) before delivery is characterized by a decrease in the total assessment of QOL in the II study group $46.0 [42.0-51.0]$ versus $52.0 [46.0-56.5]$ in the CG, $p < 0.001$) in almost all parameters. The family assessment in both study groups was the same - $8.0 [6.0-8.0]$ in the II study group versus $8.0 [7.0-8.0]$ in the CG, $p = 0.069$), and the indicators of health ($p < 0.001$), peace of mind ($p < 0.001$), spiritual needs ($p < 0.001$), entertainment ($p = 0.027$), financial situation ($p = 0.02$), nutrition ($p = 0.009$) and housing conditions ($p = 0.011$) tended to decrease.

The effectiveness of the algorithm was demonstrated in the third trimester by a significant increase in erythrocyte and hemoglobin levels in the general blood test (erythrocyte levels at 38-39 weeks - 3.9 ± 0.05 versus 3.1 ± 0.03 , ($p < 0.05$) and hemoglobin

134±1.3 g/l versus 100±1.2 g/l, $p<0.001$); a significant decrease in aminotransferases (in group I of pregnant women, a decrease in the average level of AJIT and ACT was noted by 1.7 times compared to the baseline level; the average ALT levels were 1.6 times lower than in the comparison group (group II) in the same period of gestation ($p=0.011$), and ACT - by 1.5 times ($p=0.045$); a significant decrease in the level of PAMG (9.43 ± 0.81 ng/ml versus 30.75 ± 1.14 ng/ml ($p<0.001$); a decrease in the level of viremia ($1.1 \cdot 10^4$ versus $6.24 \cdot 10^5$, copies/ml ($p<0.001$), which led to a significant decrease in the risk of vertical transmission of infection by 2.9 times; ($\chi^2=6.36$; OR 9.52; 95% CI: 1.15-78.84; $p=0.012$).

The use of the proposed pre-pregnancy preparation and tactics of pregnancy management against the background of HCV infection allows to reduce the frequency of threatened abortion by 1.8 times, gestational anemia by 1.7 times, placental insufficiency by 2.2 times; premature birth by 3.5 times; premature rupture of membranes by 2.4 times; obstetric bleeding by 2.5 times; fetal distress by 2.5 times, which allowed to reduce the frequency of abdominal delivery by 1.3 times.

Keywords: pregnancy, prenatal diagnosis, pre-pregnancy preparation, course of pregnancy and childbirth, obstetric complications, perinatal complications, chronic viral hepatitis C, diagnosis of viral hepatitis, viral load, functional state of the liver, placenta, placental dysfunction, condition of newborns, immunological state of pregnant women, psychological state of pregnant women, vertical transmission of the virus.

Публікації за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Чайка КВ, Запопадна ЮМ. Сучасний погляд на профілактику акушерських та перинатальних ускладнень у жінок HCV-інфекцією. Український журнал Здоров'я жінки. 2022;1(158):44-51. DOI: [10.15574/HW.2022.158.44](https://doi.org/10.15574/HW.2022.158.44) (Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).
2. Чайка КВ, Запопадна ЮМ. Особливості клінічного перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у жінок із HCV-інфекцією Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;8:20-25. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2022.273289> (Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).
3. Запопадна ЮМ. Клінічний перебіг вагітності, пологів та стан плаценти у жінок із HCV- інфекцією. Український журнал Здоров'я жінки. 2022;6(163):32-37. DOI: [10.15574/HW.2022.163.32](https://doi.org/10.15574/HW.2022.163.32)
4. Запопадна ЮМ. Стан здоров'я новонароджених від матерів із HCV-інфекцією. Український журнал Здоров'я жінки. 2023;1(164):59-63. DOI: [10.15574/HW.2023.164.59](https://doi.org/10.15574/HW.2023.164.59)
5. Запопадна ЮМ. Функціональний стан фетоплацентарного комплексу у вагітних із HCV-інфекцією. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023;3(95):35-42. DOI: [10.15574/PP.2023.95.35](https://doi.org/10.15574/PP.2023.95.35)
6. Запопадна ЮМ. Клінічні симптоми порушень функції печінки у вагітних із HCV-інфекцією. Український журнал Здоров'я жінки. 2023;4(167):40-45. DOI: [10.15574/HW.2023.167.40](https://doi.org/10.15574/HW.2023.167.40)
7. Запопадна ЮМ. Особливості психологічного стану вагітних із HCV-інфекцією. Український журнал Здоров'я жінки. 2024;4(173):40-45. DOI: [10.15574/HW.2024.4\(173\).4045](https://doi.org/10.15574/HW.2024.4(173).4045)
8. Запопадна ЮМ. Вплив профілактичної імунної терапії в III триместрі на

показники імунного статусу у вагітних із HCV-інфекцією. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2025;1(101):31-36. DOI: [10.15574/PP.2025.1\(101\).3136](https://doi.org/10.15574/PP.2025.1(101).3136)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії». Стендова доповідь 27-28 жовтня 2022р. – «Перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок із HCV-інфекцією», Київ.
2. Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: Сьогодення та Перспективи» 5-6 жовтня 2023р., м. Ужгород. Стендова доповідь: «Стан здоров'я новонароджених від матерів із HCV-інфекцією».
3. Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ: СЬОГОДЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ, 3-4 жовтня 2024, Україна, м.Ужгород, тема доповіді «Психологічний статус вагітних із HCV- інфекцією».

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ.....	16
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1	
СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ГЕПАТИТ С ТА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ, СТАН НОВОНАРОДЖЕНИХ НА ТЛІ HCV-ІНФЕКЦІЇ.....	28
1.1. Розповсюдженість, перебіг та методи діагностики HCV-інфекції.....	28
1.2 Вплив HCV-інфекції на перебіг вагітності, акушерські та перинатальні наслідки.....	30
1.3 Імунопатогенез хронічної HCV-інфекції.....	34
1.4 Особливості психосоматичного стану вагітних з HCV-інфекцією.....	38
1.5 Особливості ведення вагітних жінок з HCV-інфекцією на сучасному етапі.....	44
РОЗДІЛ 2	
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	47
2.1 Дизайн дослідження та загальна характеристика досліджуваних груп.....	47
2.2 Лабораторні методи дослідження.....	55
2.3 Інструментальні методи дослідження.....	56
2.4 Оцінка рівня психосоматичного здоров'я.....	56
2.5 Морфологічні методи дослідження плацент.....	57
2.6 Методи статистичної обробки.....	57
РОЗДІЛ 3	
РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ ТА СТАН НОВОНАРОДЖЕНИХ У ПАЦІЄНТОК З HCV-ІНФЕКЦІЄЮ.....	59
РОЗДІЛ 4	
ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ПАЦІЄНТОК ІЗ HCV- ІНФЕКЦІЄЮ.....	69
4.1 Перебігу вагітності та акушерські і перинатальні наслідки у пацієнток HCV- інфекцією.....	69

4.2 Пренатальна діагностика стану фетоплацентарного комплексу у вагітних із HCV-інфекцією.....	79
4.3 Психосоматичний стан у вагітних з HCV-інфекцією.....	95
4.4 Показники імунного статусу та їх взаємозв'язок з рівнем вірусного навантаження у обстежених вагітних у III триместрі вагітності.....	102
4.5 Функціональний стан печінки у вагітних з HCV-інфекцією.....	108

РОЗДІЛ 5

ПРЕГРАВІДАРНА ПІДГОТОВКА ТА ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ У ПАЦІЄНТОК HCV-ІНФЕКЦІЄЮ.....	122
5.1 Клінічна характеристика обстежених вагітних.....	122
5.2 Зміни психологічного стану у обстежених вагітних.....	126
5.3 Зміни імунологічного стану у обстежених вагітних.....	135
5.4 Клінічна та лабораторна оцінка ефективності застосованого алгоритму у обстежених вагітних.....	141

РОЗДІЛ 6

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	151
ВИСНОВКИ.....	189
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	193
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	194
ДОДАТКИ.....	210

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ,
ТЕРМІНІВ

Анти-HCV	– сумарні антитіла до вірусу гепатиту С
АЛТ	– аланінова амінотрансфераза
АСТ	– аспарагінова амінотрансфераза
АП	– артерія пуповини
ВГС	– вірус гепатиту С
ВН	– вірусне навантаження
ВШ	– відношення шансів
ВПХВ	– внутрішньопечінковий холестаз вагітних
ДІ	– довірчий інтервал
ЗРП	– затримка росту плода
Е2	– естрадіол
Е3	– вільний некон'югований естріол
ІР	– індекс резистентності
ІЛ	– інтерлейкін
ІРІ	– імунорегуляторний індекс
ІФА	– імуноферментний аналіз
ІФН	– інтерферон
Кр	– кортизол
МА	– маточна артерія
ПАМГ (РАМГ-1)	– плацентарний альфа-1 мікроглобулін
ПГ	– прогестерон
ПЛ	– плацентарний лактоген
ПІ	– пульсаційний індекс
ПН	– плацентарна недостатність
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
РНК	– рибонуклеїнова кислота
СМА	– середньо-мозкова артерія
ФПК	– фетоплацентарний комплекс

ФНП	– фактор некрозу пухлини
ХГЛ	– хоріонічний гонадотропін людини
ХВГ	– хронічний вірусний гепатит
ХГС	– хронічний гепатит С
ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси
ЯЖ	– якість життя
CLDQ	– Chronic liver disease questionnaire (Питання для хворих з хронічними захворюваннями печінки)
НСV	– вірус гепатиту С

ВСТУП

Актуальність теми.

Найбільш розповсюдженою хворобою печінки є вірусний гепатит С, і найнебезпечніше, що вірусний гепатит є однією з головних причин (прямої або непрямої) смертності у світі [1-4].

Це є значною проблемою охорони здоров'я населення, близько 3% населення світу страждають HCV-інфекцією, це становить 130-170 мільйонів людей, і більшість, 58 мільйонів людей, має хронічну форму захворювання, а число первинно інфікованих щорічно збільшується на 1,5 мільйона осіб [1,2,4-6].

Загальна поширеність інфекції HCV серед вагітних жінок у світі – 1–8%, що становить 0,5–2% у країнах з високим рівнем доходу та 5–15% у країнах, що розвиваються [2,7,8]. Перинатальна передача вірусу від інфікованих матерів їх нащадкам відбувається у 3–10% випадків [9-11]. Гострий вірусний гепатит під час вагітності потребує диференціальної діагностики захворювань печінки, характерних лише для вагітності, зокрема HELLP-синдрому, внутрішньопечінкового холестазу при вагітності та гострого жирового гепатозу вагітних [9, 11-14].

Дослідження свідчать про те, що HCV може існувати в серці, підшлунковій залозі, нирках, яєчниках [4–6] і навіть у плаценті [7, 8]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, щорічно від вірусного гепатиту помирає близько 1,34 мільйона людей у всьому світі.

Середній показник виявлення анти-HCV серед вагітних України складає 2,15%. (Центр громадського здоров'я України, 2018). Парадоксально, але під час вагітності материнська імунна система повинна одночасно розвивати толерантність до аллоантигенів партнера, щоб запобігти агресії материнського імунітету проти плоду, і в той же час підтримувати активний імунітет проти HCV -інфекції, для захисту матері та плоду від цієї інфекції. Більше того, важливо визначити вплив вагітності на HCV та навпаки. Хоча ймовірність перинатальної передачі HCV нижча, ніж у гепатиту В та ВІЛ [5,7], існує значна проблема: вакцини, які можуть завадити або зменшити її передачу [15-17], наразі недоступні, майже 33% всіх інфікувань дітей

відбувається внутрішньоутробно і до 50% під час народження [18]. Віремія є чинником ризику перинатальної передачі незалежно рівня РНК HCV [13, 19]. У зв'язку з цим кожен стан, пов'язаний із можливим контактом інфікованої HCV материнської крові з плодом або новонародженим, теоретично можна розглядати як фактор ризику [20]. Фактори, що підвищують ризик перинатальної передачі HCV: високі рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) в сироватці крові матері за 12 місяців до вагітності та/або під час пологів, оскільки це вважається відображенням вищої швидкості реплікації вірусу [14], яка може викликати більш широке ушкодження печінки, а при вагітності передчасний розрив плодових оболонок >6 год [21-24].

В Україні вагітність у жінок з вірусним гепатитом С (HCV) найчастіше ускладнюється розвитком гестаційної анемії (84 %), плацентарною недостатністю (73 %), загрозою переривання вагітності (28 %), передчасними пологами (86 %). Під час пологів зростає частота аномалій родової діяльності (74 %) та кровотеч у ранньому післяпологовому періоді, що обумовлює зростання кесаревого розтину, яка досягла 42%. [23, 24].

Голяновський О.В. та співавт. (2016) відмітили достовірне зростання частоти преєклампсії та передчасного відходження навколоплідних вод. Результати досліджень підкреслюють необхідність попередження жінок з HCV-інфекцією збільшення частоти завершення пологів оперативно абдомінальним шляхом. Вірусний гепатит С в перинатальному періоді провокує такі ускладнення: загрозу переривання вагітності, преєклампсію помірної тяжкості та тяжку плацентарну дисфункцію, яка веде до хронічної гіпоксії плода, затримки росту плода, а в ранньому неонатальному періоді розвитку церебральної ішемії I та II ступеня, асфіксії середньої важкості або тяжкої, порушення перебігу адаптаційних реакцій новонародженого, порушення неврологічного статусу новонародженого [24,25].

За останнє десятиліття значно зросла кількість вагітних жінок, у яких виявляють HCV-інфекцію, що є реальною загрозою передачі її від матері до дитини, оскільки збудників вірусних гепатитів (ВГ) можна віднести до можливих етіологічних факторів материнсько-плодової інфекції. Перинатальний (або

вертикальний) шлях передачі вірусного гепатиту С (ВГС) від інфікованої матері дитині є надзвичайно важливою проблемою практичної медицини [12, 26-28].

Вагітні, які інфіковані ВІЛ та вживають наркотичні засоби мають ознаки імуносупресії і складають групу високого ризику, щодо вертикального шляху передачі ВГС новонародженим. На теперішній час не існує єдиного погляду на шлях передачі ВГС (антенатальний, інтранатальний, постнатальний) [29].

Обстеження вагітних жінок, які не мають відомих факторів ризику зараження, як метод запобігання перинатальній передачі, залишається серйозною проблемою через недоступність вакцини шляхом передачі гепатиту С та відсутності затвердженої антивірусної терапії під час вагітності [10].

У зв'язку із цим виникає необхідність подальшого вивчення впливу HCV-інфекції на перебіг вагітності, пологів, стан плода та вирішення важливого питання – тактики ведення пологів у цих пацієнток [12, 28].

В зарубіжній літературі широко висвітлено стан психічного здоров'я та якості життя при хронічних вірусних гепатитах (ХВГ) [30-32], відомі вітчизняні дослідження з вивчення психічних розладів при інтерфероновій терапії ХВГ, особливостей психічного статусу у вагітних за різних патологічних станів. Однак практично не вивченим є стан психічного здоров'я у вагітних із ХГС. Оцінка рівня тривоги та якості життя при HCV-інфекції могла б бути додатковим інструментом у своєчасній діагностиці розладів психосоматичного характеру, профілактиці дезадаптації у період вагітності [30, 33-35].

Важливими факторами ризику передачі ВГС від матері до дитини є період хвороби у вагітної, вірусне навантаження, термін гестації, тактика ведення вагітності та пологів, ускладнення вагітності, недоношеність та мала вага при народженні. Нечисленні публікації з оцінки перебігу ХГС у період вагітності та розробки методів профілактики вертикального шляху передачі, відсутність комплексного підходу до тактики ведення вагітних з ХГС з урахуванням оцінки якості життя та ризику передачі інфекції дитині у цих вагітних стало підставою для планування даного дослідження. Подальші дослідження даної проблеми є

актуальними у зв'язку з необхідністю удосконалення прегравідарної підготовки та тактики ведення вагітності та пологів у жінок з HCV-інфекцією.

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

Дисертаційна робота є науково-дослідною роботою кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика: "Прегравідарна підготовка та акушерська тактика у жінок з HCV- інфекцією» 0121U114157 номер державної реєстрації, термін виконання 2021 - 2025 роки.

Мета дослідження: зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з HCV-інфекцією шляхом розробки та впровадження ефективного комплексу прегравідарної підготовки та комплексних лікувально-діагностичних заходів під час вагітності у цій групі вагітних.

Для реалізації поставленої мети були запропоновані такі завдання:

1. Встановити (ретроспективно) частоту виникнення акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з HCV-інфекцією.
2. Оцінити особливості перебігу вагітності, пологів та стан новонароджених у пацієнток з HCV-інфекцією та виявити найбільш інформативні критерії, які прогнозують розвиток ускладнень.
3. З'ясувати клінічні симптоми порушення функціонального стану печінки у вагітних із HCV-інфекцією.
4. Визначити особливості функціонального стану фетоплацентарного комплексу та морфологічної структури послідів у досліджуваних вагітних.
5. Вивчити імунологічний статус у досліджуваних вагітних.
6. Оцінити психосоматичний стан вагітних із HCV-інфекцією.
7. Розробити, впровадити та оцінити ефективність прегравідарної підготовки та комплексу лікувально-діагностичних заходів під час вагітності, спрямованих на зниження частоти ускладнень вагітності, пологів та порушення стану новонароджених у досліджуваних вагітних.

Об'єкт дослідження – вагітність, пологи, новонароджені у жінок із HCV-інфекцією.

Предмет дослідження – функціональний, гормональний, морфологічний стан фетоплацентарного комплексу та імунної системи, особливості функціонального стану печінки, стан психосоматичного здоров'я у вагітних із HCV-інфекцією.

Методи дослідження – клінічні (анамнестичні, об'єктивні), лабораторні (загально клінічні, біохімічні, імунологічні, гормональні, вірусологічні), інструментальні (сонографія, доплерометрія, кардіотокографія), патоморфологічні та статистичні.

Наукова новизна дослідження.

Вперше застосовано комплексний підхід до визначення тактики прегравідарної підготовки та ведення вагітних з HCV- інфекцією із дослідженням клініко-лабораторних та психосоціальних особливостей, розробкою заходів, спрямованих на підвищення якості життя та зниження ризику передачі інфекції від матері до дитини.

Проведено аналіз перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених (ретроспективно) на тлі HCV-інфекції, що надало можливості виявити фактори ризику розвитку ускладнень гестації.

Вперше виявлені особливості гестації, пологів, та стану новонароджених, психологічного стану, фетоплацентарного комплексу у пацієнток із HCV-інфекцією (проспективно).

Вперше, при оцінці функціонального стану фетоплацентарного комплексу, у вагітних з HCV-інфекцією, поряд з підвищеною частотою патології вагітності та пологів встановлено більш високий вміст естріолу (Е3) та плацентарного альфа-1-мікроглобуліну (ПАМГ) у III триместрі вагітності. При HCV-інфекції визначено прямі кореляційні зв'язки рівня віремії з розвитком багатоводдя та плацентарної недостатності, зниження фізичних та клінічних параметрів новонароджених від матерів з HCV-інфекцією – з патологією періоду вагітності та пологів.

Вперше проведено аналіз психічного стану вагітних із HCV інфекції за триместрами вагітності. Показано, що вагітні мають підвищений рівень тривоги,

особливо за рахунок психічного компонента та нижчі показники якості життя у всі періоди гестації.

Розширені дані про особливості стану імунітету та цитокінового профілю у вагітних з HCV-інфекцією у III триместрі з оцінкою їх взаємозв'язку з рівнем вірусного навантаження та біохімічних показників, встановлено підвищення супресорної ланки імунітету у вигляді зниження імунорегуляторного індексу (PI), підвищення кількості активованих Т-лімфоцитів, активації гуморальної ланки імунітету, зниження рівня показників цитокінового профілю, наявність взаємозв'язків вірусного навантаження з показниками клітинного імунітету.

Науково обґрунтовано застосування комбінованого імунобіологічного інтерферон вмісного препарату у вагітних жінок із HCV-інфекцією у III триместрі вагітності, встановлена його ефективність у покращенні функціонального стану плаценти та зниженні частоти її патології, досягненні імунокоригуючого ефекту, що супроводжується зниженням рівня віремії та зменшенням ризику передачі інфекції від матері до дитини.

Вперше вивчено клінічні симптоми функціонального стану печінки у вагітних із HCV-інфекцією.

На тлі отриманих даних розроблена система комплексного обстеження вагітних із HCV-інфекцією, рекомендована раціональна тактика прегравідарної підготовки, діагностичних та лікувально-профілактичних заходів під час вагітності та доведена її клінічна ефективність.

Практичне значення отриманих результатів.

На підставі отриманих результатів обстеження вагітних із хронічним гепатитом С запропоновано раціональну програму обстеження жінок, що дозволяє коректно оцінити природний перебіг хронічного гепатиту С. Характеристика природного перебігу хронічного гепатиту С у вагітних дозволила продемонструвати незалежний негативний вплив вагітності на темпи прогресування гепатиту, що, безумовно, передбачає ретельне та всебічне обстеження пацієнток з наявністю anti-HCV які планують вагітність.

Продemonстровано необхідність ретельного обстеження дітей, які народилися від anti-HCV – позитивних матерів, особливо матерів, які мали в III триместрі вагітності та пологах високу віремію HCV та ознаки плацентарної недостатності.

Виявлені особливості психосоматичних характеристик у вагітних із HCV-інфекцією, які підтверджують необхідність підвищення рівня поінформованості про захворювання, дослідження стану психосоматичного здоров'я, потребу в емоційній та психологічній підтримці у період вагітності. Психометричне тестування вагітних з HCV-інфекцією дозволяє уточнити її психологічний стан, визначити потребу в консультації лікаря-психотерапевта, яка доцільна при високому рівні тривоги або збереженні тривоги при повторному тестуванні, а також при вираженому зниженні якості життя.

Підвищений рівень частоти акушерських ускладнень у вагітних з HCV-інфекцією, взаємозв'язок вірусного навантаження з розвитком плацентарної недостатності вимагають комплексного спостереження та ведення вагітності та пологів акушер-гінекологом спільно з інфекціоністом.

Визначення рівня віремії у вагітних з HCV-інфекцією дозволяє визначити ризик інфікування дитини та необхідність у призначенні в III триместрі медикаментозної профілактики передачі інфекції дитині. Виявлені особливості імунного статусу та його взаємозв'язок з вірусним навантаженням у вагітних з ХГС підтверджують доцільність застосування імунокоригуючих препаратів в III триместрі вагітності.

Отримані результати дослідження після проведеної прегравідарної підготовки сприятимуть оптимізації тактики ведення вагітних жінок із ХГС, що передбачає зменшення ризику перинатального шляху передачі ВГС, зниження рівня тривоги та емоційної напруженості в період вагітності і, в результаті – покращення якості життя вагітних з ХГС.

Виконано розробку та впровадження комплексної прегравідарної підготовки та тактики ведення вагітності, що спрямована на зниження ускладнень вагітності, пологів та порушення стану новонароджених у вагітних із HCV-інфекцією.

Теоретичні висновки та практичні рекомендації, розроблені в дисертації, використовуються при підготовці лекцій та практичних занять кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, при клінічні та лабораторні особливості з HCV-інфекцією у вагітних у післядипломній підготовці лікарів різних спеціальностей (в т.ч. інфекціоністів, акушерів-гінекологів, сімейних лікарів).

Особистий внесок здобувача.

Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2021 по 2024 рр. Дисертаційна робота виконана особисто здобувачем під керівництвом доктора медичних наук, професора кафедри репродуктивної та пренатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика МОЗ України Чайки К.В. Разом з науковим керівником було сформульовано мету, завдання дослідження, об'єкт, предмет дослідження та сучасні методи їх виконання, вибрані критерії оцінки ефективності запропонованого алгоритму прегравідарної підготовки та тактики ведення вагітності на тлі HCV-інфекції.

Автором проведено ретроспективне дослідження 351 історії пологів жінок з HCV-інфекцією за даними архіву КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» за період 2015-2020рр.

Дисертанткою проведено перспективне клініко-лабораторне і функціональне обстеження, в яке було включено 80 вагітних з HCV-інфекцією: 40 вагітних з HCV-інфекцією, яким на прегравідарному етапі та протягом вагітності було запропоновано алгоритм прогнозування та профілактики акушерських та перинатальних ускладнень, розроблений автором та 40 вагітних з HCV-інфекцією, яким було запропоновано алгоритм ведення вагітності згідно національних протоколів МОЗ України. Автором було проведено оцінку ефективності запропонованого алгоритму прегравідарної підготовки та тактики ведення вагітності у досліджених пацієнток та проаналізовано перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених.

Всі розділи дисертації написано автором самостійно разом з формулюванням висновків та удосконаленням алгоритму лікувально-профілактичних заходів, виконано статистичну обробку отриманих результатів.

Диспансерне спостереження пацієнток НСV-інфекцією та прегравідарна підготовка їх до вагітності, спостереження під час вагітності та розродження проведено безпосередньо автором. Всі УЗД автор проводив спільно зі співробітниками КНП «Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини» м. Київ.

В наукових працях, опублікованих разом з науковим керівником, особистий внесок дисертантки полягає в аналізі отриманих результатів, статистичній обробці їх, в формуванні висновків та написанні тексту статті.

Отже, роль дисертантки в цих публікаціях є вирішальною.

Апробація результатів роботи

Основні положення роботи докладалися і обговорювалися на наукових конференціях Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика (Київ, 2021-2024 рр.), Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії». Стендова доповідь 27-28 жовтня 2022р., Київ; Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: Сьогодення та Перспективи» 5-6 жовтня 2023р., м. Ужгород, стендова доповідь; на Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ: СЬОГОДЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ, 3-4 жовтня 2024, Україна, м.Ужгород, стендова доповідь.

Публікації

За темою дисертації опубліковано 8 наукових робіт, з яких всі статті в наукових виданнях, рекомендованих МОН України, 3 статті – включені до міжнародної наукометричної бази Scopus.

Структура та обсяг дисертації.

Дисертація складається з анотації, змісту, переліку умовних позначень; основної частини, до якої ввійшли вступ, аналітичний огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 3 розділи власних досліджень, аналіз і узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації; списку використаних літературних джерел та 4 додатків. Дисертація викладена на 215 сторінках. Анотація займає 12 сторінок, основний текст – 176 сторінок, з них вісім повністю заповнені малюнками. Робота ілюстрована 25 таблицями та 47 малюнками. Список використаних літературних джерел включає 157 посилань, з них 13 кирилицею, 144 латиною, додатки займають 6 сторінок.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ГЕПАТИТ С ТА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ, СТАН НОВОНАРОДЖЕНИХ НА ТЛІ HCV-ІНФЕКЦІЇ

1.1. Розповсюдженість, перебіг та методи діагностики HCV-інфекції.

Гепатит С (HCV) - це антропонозна вірусна інфекція з гемоконтактним механізмом передачі, що характеризується первинною гепатотропністю, поліморфізмом клінічних проявів, тривалим безсимптомним перебігом, високою частотою хронізації та несприятливих наслідків захворювання [2, 4, 15]. Вірус HCV належить до сімейства Flaviviridae і передається через кров. Це частково дволанцюговий вірус, що містить РНК, який часто мутує через зміни структурних білків вірусної мембрани. Існує 7 основних генотипів HCV з великою кількістю різних підтипів. Ці серотипи відрізняються за поширеністю в різних регіонах світу [36, 37]. Кожен з основних генотипів може відрізнятися за своїми біологічними ефектами, включаючи швидкість реплікації та мутації, а також за вираженості пошкодження, яку вони можуть завдати, і, що найголовніше, відповідно до їх реакції на методи лікування [36, 38]. Вироблення антитіл проти HCV не утворює стійкого імунітету проти захворювання, як при більшості інших інфекцій [39].

Загальна поширеність інфекції HCV серед вагітних жінок у світі – 1–8%, що становить 0,5–2% у країнах з високим рівнем доходу та 5–15% у країнах, що розвиваються [32]. Актуальність цієї проблеми зумовлена великою поширеністю інфікованості вірусом гепатиту С (ВГС) серед населення, можливістю розвитку клінічно безсимптомного перебігу захворювання, можливістю трансплацентарного шляху передачі вірусу плоду. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) у 2019 році кількість інфікованих вірусом гепатиту С у світі становила 71 мільйон осіб, частина з яких не знає про інфікованість. Статистичні показники поширеності гепатиту С серед вагітних у європейських країнах і США становлять 0,09-3,6 %. Важливо розуміти взаємовплив вагітності та персистенції вірусної інфекції, вплив вірусу на перебіг вагітності та плід, можливості запобігання

вертикальному шляху передачі вірусу [36]. Показник поширення гепатиту С серед вагітних коливається від 8% до 15 % []. Перинатальна передача походить від інфікованих матерів їх плодам у 3–10% випадків [33–36].

Інфекція HCV не має прямого впливу на народжуваність або ефективність репродуктивних технологій [36, 37]. Однак деякі дослідження показали зменшення реакції на стимуляцію яєчників та зменшення частоти успішної імплантації та вагітності [38]. Крім того, існує велика ймовірність несприятливого акушерського результату з більшою частотою розвитку гестаційного діабету, гестаційної гіпертензії, передчасних пологів (<37 тижнів), низької маси тіла плода під час народження та деяких вроджених вад [39].

Найчастіші питання які турбують: як вагітність впливає на перебіг персистенції інфекції, які попередні фактори впливають на передачу вірусу вірусу від матері до плоду та як носійство інфекції впливає на перебіг гестації, пологи та дитину? [11].

Гепатит С (HCV) перебігає у вигляді гострої або хронічної інфекції. Гостра інфекція гепатиту С у 75 % випадків протікає без симптомів [3]. У 15-45 % пацієнтів без необхідної терапії може бути спонтанне одужання протягом 6 місяців, а в решті-захворювання переходить у хронічну форму, персистує протягом всього життя, уражаючи гепатоцити з послідуочими негативними наслідками для здоров'я та життя [40].

Відповідно до інформації ВООЗ, щорічно від вірусних гепатитів (ускладнень та наслідків) в усьому світі помирає близько 1,34 млн людей. Гепатити В і С є причиною 96% всіх випадків смерті від гепатиту. Без лікування у 15-30 % пацієнтів із хронічною формою інфекції розвивається цироз протягом 20 років, у свою чергу, у 27 % пацієнтів з цирозом печінки протягом 10 років розвивається гепатоцелюлярна карцинома [36]. Вірусний гепатит є однією з провідних причин ураження печінки, діапазон яких варіює від незначно виражених гістологічних змін структури гепатоцитів до цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми. Крім того, інфікування HCV і вірусом HBV призводить до формування гепатоцелюлярної карциноми переважно у пацієнтів з цирозом печінки, що вже сформувався. Вірусні

гепатити є однією з основних причин (безпосередньої або опосередкованої) смертності у світі [36, 41, 42].

1.2 Вплив HCV-інфекції на перебіг вагітності, акушерські та перинатальні наслідки.

ВГС в перинатальному періоді провокує такі ускладнення: загрозу переривання вагітності, прееклампсію помірної тяжкості та тяжку, плацентарну дисфункцію, яка веде до хронічної гіпоксії плода, затримки росту плода (ЗРП) I та II ступеня, а в ранньому неонатальному періоді розвитку церебральної ішемії I та II ступеня, асфіксії середньої важкості або тяжкої, порушення перебігу адаптаційних реакцій новонародженого, порушення неврологічного статусу новонародженого. Також у вагітних жінок з хронічним гепатитом C (ХГС) ризик ускладнень пологів збільшується: передчасним розривом плодових оболонок, аномалією пологової діяльності, патологією плацентації (прикріплення плаценти, відділення плаценти), кровотечею в ранньому та пізньому післяпологовому періоді. Важливо зазначити, що плід також має несприятливий ефект, що проявляється у вигляді дистресу плоду при вагітності та в пологах, недоношеності, затримці внутрішньоутробного розвитку. Існує тенденція до патологічної втрати маси тіла та повільного набору маси, тривалої перехідної жовтяниці [37, 43].

Проведені дослідження свідчать, що HCV може існувати в серці, підшлунковій залозі, нирках, яєчниках і навіть у плаценті [44]. Парадоксально, але під час вагітності материнська імунна система повинна одночасно розвивати толерантність до батьківських аллоантигенів, щоб запобігти агресії материнського імунітету проти плода, і водночас підтримувати активний імунітет проти HCV для захисту матері та плода від інфекції. Більше того, важливо визначити вплив вагітності на HCV і навпаки.

Наявні дані літератури свідчать, що у вагітних жінок з HCV рівень АЛТ у сироватці крові, починаючи з II триместру, починає знижуватися, повертаючись на початковий рівень після пологів [45, 46]. Таким чином, у дослідженні, яке вивчало 266 вагітних жінок з HCV-інфекцією, відмічено збільшення АЛТ у I триместрі було

виявлено у 56 % жінок, тоді як у III триместрі лише 7 %, однак після пологів, збільшення АЛТ було зафіксовано у 55 % жінок [46-48].

Також в низці досліджень була виявлена кореляція між терміном вагітності та збільшення рівня РНК HCV [47-49]. Тим не менше, виявлене поєднання зниження АЛТ і підвищення РНК під час вагітності дозволило припустити, що це явище обумовлено гестаційною імуносупресією матері, і оскільки гепатоцелюлярні ураження, спричинені хронічною інфекцією HCV, не імунною, а вірусною цитотоксичністю, вагітність може знижувати ступінь ускладнень [49, 50].

Дослідження, засновані на гістологічному дослідженні печінки у пацієнтів з HCV, також підтверджують явище зниження гепатоцелюлярного ураження під час вагітності, яке було виражено у зменшенні прогресування фіброзу [51]. Лише в одному дослідженні було продемонстровано негативний результат - найгірші показники фіброзу при порівнянні біопсії печінки до та після вагітності у 12 жінок, заражених HCV, та у 12 порівнянних пацієнтів, інфікованих HCV, які не мали вагітності між біопсією [52].

Тим не менш, незважаючи на те, що вагітність зменшує гепатоцелюлярне ураження при хронічній інфекції HCV, захворювання пов'язане з несприятливими результатами вагітності та пологів [34]. Часті ускладнення: гестаційна анемія, плацентарна недостатність, ЗРП, гестаційний діабет (ГД), у дітей відмічені часті випадки кефаглематоми, дистоції, пошкодження плечового сплетення, потреба у вентиляції легенів, внутрішньошлуночкові крововиливи (ВШК) [53]. HCV під час вагітності може збільшити ризик внутрішньопечінкового холестазу, який, згідно з сучасними даними, пов'язаний з високим ризиком антенатальної загибелі плода. На думку різних авторів, частота внутрішньопечінкового холестазу під час вагітності становить від 0,2 до 2,5 %, тоді як у жінок з HCV частота цього ускладнення збільшуються до 20 разів [46, 54].

Реалізація шляху передачі HCV -інфекції від матері дитині можлива протягом трьох періодів: пренатальний (внутрішньоутробний), інтранатальний та постнатальний (післяпологовий). Внутрішньоутробна передача HCV визначається наявністю РНК у зразку сироватки новонародженого протягом перших 3 днів життя,

ймовірність інфікування плода оцінюється у 30,0–40,0%. Передбачувані механізми передачі вірусу у цей період включають трансцитоз вірусних частинок між матір'ю та плодом, материнсько-плодовий потік заражених вірусом периферичних моноклеарних клітин та інфікування плацентарного трофобласту матері вірусом гепатиту С. Виявлення РНК у зразку сироватки новонародженого до 28 днів після народження визначає інтранатальну інфекцію, цей період є основним моментом, коли може відбутися передача ВГС від матері до дитини (60,0% випадків).

При подальшому спостереженні за дітьми, народженими від матерів з HCV, пасивна передача анти-HCV встановлюється від матері до дитини, а анти-HCV може залишатися до 18 місяців. Ці висновки були продемонстровані у дослідженні 29 дітей, народжених з матерів з HCV, які після народження мали позитивний результат анти-HCV, хоча лише 10% цих дітей залишалися анти-HCV -позитивними до 12-18 місяців, і лише 5% були позитивними РНК-HCV після 12 місяців [55]. На жаль, ідентифікація РНК HCV у немовлят відразу після народження не є інформативною по відношенню HCV-інфекції, оскільки транзиторна віремія може бути виявлена у віці від 4 до 6 місяців [66]. В одному великому європейському когортному дослідженні позитивне прогностичне значення РНК HCV зросло з 33% при народженні до 78% у віці 9 місяців, хоча негативне прогностичне значення коливалося від 96% до 99% у віці 9 місяців [57]. Тому рекомендується відкласти тестування на РНК HCV принаймні до 2 місяців, а діти з позитивним результатом раннього тестування повинні пройти підтверджуючий тест у віці 18 і більше місяців [48, 58, 59].

Загальна поширеність маркерів HCV серед вагітних у світі оцінюється в 1,0–8,0%, що становить 0,5–2,0% у країнах з високим рівнем доходу та 5,0–15,0% у країнах, що розвиваються [60, 61]. Скринінг вагітних жінок, які не мають відомих факторів ризику інфікування, як метод профілактики перинатальної передачі залишається серйозною проблемою через недоступність вакцини проти гепатиту С та відсутність схваленої противірусної терапії під час вагітності [46]. Майже 33% всіх інфікованих дітей заражаються внутрішньоутробно та до 50% – під час пологів [62]. Потенційними факторами ризику, що сприяють передачі від матері плоду HCV,

є підвищене вірусне навантаження матері, амніоцентез, тривалий безводний проміжок [63, 64].

Фактори, що підвищують ризик перинатальної передачі HCV: високі рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові матері за 12 місяців до вагітності та/або під час пологів, оскільки це вважається відображенням вищої швидкості реплікації вірусу [65], яка може спричинити ширше пошкодження печінки і, як наслідок, підвищення АЛТ; передчасний розрив плодових оболонок >6 год [64, 65]. Спільна інфекція з ВІЛ збільшує частоту передачі від матері дитині до 19,4% [66]. Дисфункція материнської печінки, велика крововтрата під час пологів та вагінальні пологи є потенційними новими факторами ризику передачі HCV від матері дитині [34]. Дослідження останніх 10 років дозволяють зробити висновок, що більше половини випадків зараження плоду HCV відбувається внутрішньоутробно до 34 тижнів вагітності, решта відбувається після цього періоду або безпосередньо при пологах. У роботі S. Fauteux Daniel у 2017 році було встановлено, що передача HCV відбувається в основному у II триместрі в інтервалі між 24,9 та 36,1 тижнями вагітності. Цим, автор пояснює неефективність кесаревого розтину як міру профілактики зараження плоду [67].

Що стосується біологічних механізмів внутрішньоутробної інфекції HCV, то існує кілька гіпотез: пряма інфекція трофобласта, що підтверджується дослідженнями останніх років; трансцитоз HCV трофобластних клітин без зараження; інфекція ендотеліальних клітин плаценти та пуповини [68]. Доведена кореляція між вірусним навантаженням (ВН) HCV та ризиком перинатальної інфекції [56].

Незважаючи на те, що HCV виявляється в грудному молоці, більшість досліджень не виявляють високого ризику передачі зараження під час грудного вигодовування. Систематичний огляд 14 досліджень, які оцінювали ризик передачі HCV під час годування груддю, не виявив жодного випадку зараження новонароджених [68, 69]. Таким чином грудне вигодовування не є фактором ризику передачі інфекції від матері дитині [70]. Це пояснюється тим, що концентрація вірусу гепатиту С у грудному молоці у 100 разів нижча за його концентрацію в крові,

та наявністю ліпаз грудного молока, наділених протівірусною активністю. Однак важливо, щоб інфіковані HCV жінки, які годують груддю, утримувалися від цього, якщо їх соски пошкоджені або кровоточать і якщо вони мають ко-інфекцію ВІЛ HCV [67].

Останні дослідження показують, що кесарів розтин, який потенційно зменшує ймовірність контакту плода з кров'ю матері, не знижує ризик перинатальної інфекції [71, 72]. Ефективний засіб зменшення ризику вертикальної передачі HCV сьогодні залишається відкладена амніотомія, запобігання тривалому безводному періоду та зменшення частоти епізіотомії [73].

1.3 Імунопатогенез хронічної HCV інфекції.

Збільшення рівня вірусного навантаження у жінок з HCV під час вагітності, ймовірно, пояснюється збільшенням фізіологічної імуносупресії, що збільшується до III триместру вагітності [74].

Експозиція HCV має багаторазовий вплив на клітини вродженого імунітету, включаючи зниження маркерів активації (CD69, TRAIL та NKP44) на NK -клітини та зниження плазмацетоїдних дендритних клітин як у плаценті, так і в пуповинній крові дітей. Вивчення активності та кількості субпопуляцій у HCV показало пригнічення імунної відповіді, що виявляється зменшенням популяції природних клітин-кіллерів (CD3-CD16+56+), однак, збільшення популяції Т-активованих лімфоцитів (CD3+HLA-DR+) [74, 75]. Зниження NK-клітин (CD3-CD16+56+), збільшення NKT-клітин (CD3-CD56+) та CD4+CD25+було виявлено при прогресуванні HCV [76]. Збільшення експресії молекул HLA-DR до CD3+CD4+ та CD3+CD8+-лімфоцитах реєструється у пацієнтів з HCV до початку протівірусної терапії [74, 77].

Був встановлений зв'язок клітинної імунної відповіді при HCV з рівнем віремії: кореляція між рівнем NK-Т клітин та вірусним навантаженням, достовірно зниження імунорегуляторного індексу та рівень NK-клітин у всіх пацієнтів з високим рівнем віремії [78]. На початкових стадіях HCV (слабкий та помірний фіброз) характеризуються зміною імунної відповіді на Th2-типу, що супроводжується збільшенням кількості В-клітин, збільшенням імуноглобулінів

усіх класів, рівнями всіх видів циркулюючих імунних комплексів та цитокінів Th2-типу (IL-4, IL-10) [77, 79]. Під час вивчення специфічної гуморальної відповіді у пацієнтів з HCV інфекцією відзначається позитивна кореляція між значеннями титру IgM та виявленням вірусної РНК у крові [80, 81].

Плацента та децидуальна оболонка забезпечують прямий зв'язок між матір'ю та дитиною. Плацента є активним органом вродженого імунітету, який, у більшості випадків, забезпечує противірусний захист від передачі HCV. Імунофенотипізація мононуклеарних клітин пуповинної крові, плаценти та децидуальної оболонки показала, що градієнт NKT- та гамма-дельта-T-клітин в плаценті при HCV у матері вища, ніж у пуповинній крові, цитотоксичність клітин NK- та NKT-клітин посилюється в плаценті при HCV. Імовірно, що збільшення кількості випадків передчасних пологів у HCV – серопозитивних матерів може бути пов'язане з підвищеною цитотоксичністю NKT-клітин [82].

Цитокіни є частиною міжклітинної системи взаємодії, відповідальної за імунну відповідь. При вірусних інфекціях цитокіни грають роль як у елімінації збудників, і ушкодженні тканин [82]. Th1-клітини характеризуються здатністю до продукції Th1-цитокінів: ІФН- γ , IL-2, ФНП- α , у той час як Th2-клітини здатні синтезувати Th2-цитокіни: IL-4 та IL-10 [83].

Інтерферони (ІФН) отримали свою назву через їхню здатність впливати на реплікацію вірусів [84]. Інтерферони I типу, до яких належить ІФН- α , є однією з перших ліній захисту проти вірусних інфекцій. ІФН- α має виражену противірусну активність. Основними його продуцентами в організмі є активовані вірусами макрофаги (дендритні клітини), гранулоцити та фібробласти [82]. Відзначаються наявність кореляцій між біохімічними загостреннями запального процесу у печінці та коливаннями ІФН- α [83, 84]. Одним із механізмів порушень продукції ІФН- α , є непряме пригнічення HBsAg продукції ІФН- α дендритними клітинами. Передбачуваним механізмом є індукція під впливом HBsAg секреції в моноцитах ФНП- α та IL-10, які у свою чергу пригнічують експресію толл-подібних рецепторів TLR9 у дендритних клітинах і надалі перешкоджають продукції ІФН- α дендритними клітинами. Плазмацитоїдні дендритні клітини (ПДК) є основними ІФН- α -

продукуючими клітинами. Активація ПДК, що призводить до продукції ІФН- α , має велике значення для ефективної противірусної імунної відповіді [84, 85].

НСV є слабким індуктором ІФН- α у плазмоцитах дендритних клітин порівняно з вірусом грипу та вірусом герпесу людини 1-го типу [86]. НCV перешкоджає противірусному імунітету за допомогою TLR2-опосередкованої активації моноцитів, ініційованої протеїном НCV-core, що призводить до апоптозу плазмоцитоїдних дендритних клітин та інгібує продукцію ІФН- α [84, 87]. Ці механізми можуть сприяти захисту НCV інфекції від імунних реакцій.

ІФН- γ - найважливіший цитокін, який відповідає за клітинний імунітет [84]. Основними продуцентами ІФН- γ в організмі є активовані CD4⁺- та CD8⁺-Т-лімфоцити та НК-клітини. Причому якщо у ІФН- α найбільш виражена противірусна активність, то для ІФН- γ характерні імуномодуючі властивості на рівні всіх фаз імунної та запальної відповідей [88].

ФНП- α – багатофункціональний прозапальний цитокін, що утворюється моноклеарними клітинами периферичної крові, в основному моноцитами та макрофагами. ФНП- α бере участь не тільки в захисних реакціях, а й у процесах деструкції та репарації, що супроводжують запалення [82, 89].

У свою чергу, продукція цитокінів у хворих на НCV визначається ступенем активності процесу та морфологічними змінами в печінці: зниження індукованої продукції ІФН- α спостерігається вже за мінімальної активності процесу та незначних морфологічних змін у печінці, а зниження індукованої продукції ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-6 виявляється у хворих з високою активністю гепатиту та з максимально вираженими морфологічними змінами в печінці [90]. Крім того, у пацієнтів з НCV виявлено значну кореляцію між ФНП- α та ступенем вираженості фіброзу в печінці [86, 91].

Протизапальний цитокін ІЛ-4 є похідним від базофілів, НК Т-клітин, еозинофілів та опасистих клітин. ІЛ-4 сприяє диференціюванню Т-лімфоцитів Н0 у фенотип Th2. ІЛ-4 також має важливе значення у підтримці алергічних імунних реакцій. На відміну від прозапальних цитокінів, ІЛ-4 інгібує антитіло-залежну клітинну цитотоксичність моноклеарних фагоцитів, пригнічує експресію їх Fc γ -

рецепторів і диференціацію в макрофаги, і пригнічує продукцію оксиду азоту, ІЛ-1, ІЛ-0 [92]. ІЛ-10 відноситься до цитокінів переважно протизапальної дії. ІЛ-10 є імунорегуляторним цитокіном з множинними біологічними ефектами на різні типи клітин. Основними продуцентами ІЛ-10 є регуляторні Т-лімфоцити, моноцити та лімфоцити. Відомо, що ІЛ-10 інгібує продукцію ІФН- γ Th1-лімфоцитами; ІЛ-4 та ІЛ-5 – Th2-лімфоцитами; ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-12 та ФНП- α – моноклеарними фагоцитами; ІФН- γ і ФНП- α - НК-клітинами [86, 93].

ХГС здатний викликати гострі та хронічні некрозапальні захворювання печінки. Тим не менш, він не має прямої цитопатичної дії. Відповідальним за елімінацію HCV є Т-клітинний адаптивний імунітет [87, 89, 94]. Існують дані, що Т-клітинні імунорегуляторні цитокіни можуть відігравати ключову роль у збереженні HCV-інфекції [94]. Недостатність Т helper1 (Th1) імунітету, а також слабка HCV-специфічна Т-клітинна відповідь пов'язані з хронічним перебігом захворювання [77, 88, 95].

Цитокіни відіграють незамінну роль у регулюванні імунної відповіді, яка полягає в контролі основних ліній патогенезу та визначенні результату HCV-інфекції [93, 96, 97]. Встановлено взаємозв'язок між продукцією цитокінів та проліферативною здатністю гепатоцитів при HCV [96]. Результати досліджень свідчать про те, що цитокіни відіграють не лише важливу роль в елімінації вірусів, а й є важливими показниками тяжкості клінічних проявів та прогресування HCV-інфекції [93, 97]. Встановлено кореляцію між кількістю CD4⁺ Т-клітин, що експресують лектин CD161, у тканині печінки та вмістом у сироватці ІФН- γ та ІЛ-22, які, мабуть, мають противірусну та гепатопротективну активність [96].

При HCV відзначено підвищення рівнів ІЛ-1 β , 4, 6, 10, 12, ФНП- α при значному зниженні концентрації ІЛ-2 та індукованої продукції ІФН- α та ІФН- γ . При цьому виявлено прямий кореляційний зв'язок рівнів цитокінів ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-12, ФНП- α з вираженістю фіброзу, а цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-10, ІЛ-12 – з активністю АЛТ [97].

Під час вагітності, баланс Th1 (клітинний імунітет) та Th2 (гуморальний імунітет) цитокінів характеризується початковим переважанням Th2 цитокінів, з

подальшим прогресивним зрушенням у бік Th1 цитокінів наприкінці вагітності, які можуть ініціювати та активізувати каскад запальних продуктів цитокінів, що беруть участь у несприятливих наслідках вагітності [98]. Дослідження щодо вмісту в крові цитокінів у вагітних жінок з HCV поодинокі, результати їх суперечливі. Так, деякі дослідження показали, що вагітні з HCV мають підвищені рівні ендogenous ІФН- α [98], а в інших дослідженнях рівні індукованого ІФН- α у породіль з HCV були нижчими, підвищені рівні концентрації ІФН- γ .

Таким чином для HCV характерне зниження популяції природних клітин кіллерів, збільшення популяції Т-активованих лімфоцитів, зміну імунної відповіді у бік Th2-типу. При HCV знижуються маркери активації на НК-клітинах та зменшуються плазмацитоїдні дендритні клітини як у плаценті, так і пуповинній крові дітей. Фізіологічні зміни під час вагітності можуть сприяти депресії імунної відповіді проти HCV та підвищенню рівня вірусного навантаження. Th1-цитокіни можуть відігравати ключову роль в персистуванні HCV, зміна концентрації прозапальних і протизапальних цитокінів при хронізації процесу свідчить про те, що цитокіни відіграють роль не тільки в елімінації вірусів, але і є важливими показниками тяжкості клінічних проявів, активності процесу та морфологічних змін в гепатоцитах.

1.4 Особливості психосоматичного стану вагітних з HCV-інфекцією.

«Психічне здоров'я – це стан благополуччя, в якому людина реалізує свої здібності, може протистояти звичайним життєвим стресам, продуктивно працювати і робити внесок у суспільство» [32]. Тобто воно є найважливішим компонентом здоров'я.

При розгляді питань у сфері психічного здоров'я, перинатального періоду, у центрі уваги завжди був післяпологовий період [99-102]. Післяпологова депресія, досить добре вивчена та визнана серйозною проблемою психічного здоров'я, зустрічається у 10-21,9% жінок [99].

На відміну від психічних захворювань матері не пов'язаних з пологами та вагітністю, розлади у перинатальному періоді прямо чи опосередковано впливають на дитину. Психічний розлад у матері може мати несприятливий вплив на

пізнавальний, соціальний та емоційний розвиток у дитини за рахунок порушень взаємодії між матір'ю та дитиною [98]. Тривожність матері під час вагітності сприяє виробленню більш високих рівнів кортизолу, які зберігаються протягом усього життя дитини і можуть сприяти розвитку тривоги і поведінкових розладів у цих дітей [100,101]. Природні фізіологічні соматичні зміни, зумовлені перебігом вагітності, створюють підґрунття, у якому легко розвиваються нервово- психічні розлади [34, 84, 102]. Тривожні розлади є одними із найпоширеніших психічних захворювань [99]. Основними синдромами невротичних депресивних розладів у жінок у період вагітності є: депресивний, тривожно-депресивний та депресивний з явищами нав'язливості [96, 103]. Депресія в перинатальному періоді зустрічається у 94-127% вагітних [104]. Діагностика депресії в період вагітності утруднена, так як багато симптомів, такі як лабільність емоційного фону, підвищена стомлюваність, зміни апетиту і зниження когнітивних функцій нерідко зустрічаються і при фізіологічній вагітності, в більшості випадків нервово-психічні розлади вагітних жінок [106]. Депресія залишається не розпізнаною та не лікованою у вагітних частіше, ніж у невагітних жінок [106-108]. Наявність афективних розладів депресивного спектра є фактором ризику порушення фізіологічного перебігу вагітності та гармонійного ставлення до вагітності та майбутньої дитини [105]. Особливості ставлення вагітних жінок до майбутньої дитини та сімейного життя взаємопов'язані з ускладненнями вагітності [108]. Депресія погіршує якість життя: жінки з вищим рівнем депресивних симптомів мають у 2 рази частіше знижену самооцінку стану здоров'я та функціонального стану, ніж жінки з нижчим рівнем депресії [109].

Тривожні розлади можуть вперше з'являтися під час вагітності, може відбуватися зміна перебігу порушень [110]. Більшість психічних розладів формуються задовго до вагітності та у її період під впливом нейроендокринних зрушень, у тому числі за рахунок значного збільшення естрогенів, і особливо прогестерону. Зміни гормонального фону під час гестації, а саме збільшення прогестерону, посилюють зміни емоційного стану жінки, а тривога є реакцією на ці зміни [106, 111].

В той же час, тривожний стан є захисною функцією, але він може бути причиною фізіологічного формування адаптаційної поведінки [112]. Оптимальним, тобто адаптивним, є середній рівень тривоги, який виконує захисну функцію на відміну від високого або низького рівня тривоги [107, 112]. Було виявлено, що тривожні та фобічні розлади найчастіше зустрічаються у триместерах II та III вагітності [108, 111, 112].

Встановлена залежність депресивних та тривожних симптомів у вагітних жінок від типу психологічної складової гестаційної домінанти. Жінки, які демонструють депресивний тип ставлення до вагітності, дуже схильні до безпорадності та депресії. Зміни гіпоталамічної гіпофізарно-надниркової системи є надійними біомаркерами тривоги та депресії у дорослих [110, 113]. Підвищена тривожність пов'язана із збільшенням в крові концентрації адренкортикотропний гормон (АКТГ) та зниження концентрацією кортизолу у другому періоді пологів [111, 113].

Ще одне дослідження, проведене у жінок у середині вагітності та на початку III триместру, показало наявність значних кореляцій між депресією та підвищенням рівня кортизолу. У той же час, значні коливання настрою у вагітних жінок були пов'язані зі зміною щоденного рівня кортизолу. Ці ефекти не залежали від соціально-демографічних факторів та порушень сну, були відмічені кореляції з тривогою та травмами [114].

Психічний стан вагітних жінок значною мірою є результатом взаємодії двох основних факторів: екстрагенітальних, які включають соматичні захворювання та індивідуальні типові особливості фізичного статусу жінки та генітальні, які включають фізіологічні характеристики жіночої сексуальної сфери. Крім того, її індивідуальні психологічні та соціально-психологічні характеристики впливають на її психічний статус [102, 108, 115].

Розвиток депресії пов'язаний з хронічною запальною реакцією низького ступеня активності (low-grade) та активацією клітинного імунітету, а також активацією компенсаторної протизапальної системи, збільшенням окисного та нітрозивного стресу [116]. У літературі є дані про взаємозв'язок стану імунітету та

психічного стану. Було встановлено, що зниження імунорегуляторного стресу, зрілих форм Т-лімфоцитів, функціональної активності В-лімфоцитів може бути факторами несприятливого перебігу психічного розладу, пов'язаного зі стресом, неврозом [117]. З іншого боку, добре відомо, що стрес може призвести до розвитку імунodefіциту [98, 117, 118].

Адаптивні поведінкові реакції, що сприяють збереженню енергії для боротьби з інфекцією або одужанням після травми, призводять до гострої запальної зміни в цитокіновому спектрі або активації імунної системи. Однак хронічна дія посиленних запальних цитокінів та стійкі зміни в нейромедіаторній системі може призвести до нейропсихіатричних розладів та депресії [108].

Механізми поведінкових ефектів цитокінів пов'язані з активацією запальних сигнальних шляхів у мозку, що призводить до зміни моноаміну, глутамату та нейропептидних систем, зниження факторів росту, таких як нейротрофічний фактор мозку. Крім того, запальні цитокіни служать медіаторами як екологічних (ожиріння, стрес, розлади сну), так і генетичних (функціональні генні поліморфізми) факторів, що сприяють розвитку депресії [119].

Встановлено, що невиношування вагітності є потужним травматичним фактором, що призводить майже у 60 % випадків гострої реакції на розлади стресу та адаптації у психічно здорових жінок. [120]. Втрата плоду є тригером нейрохімічних змін мозку і може стати основою депресивного стану під час подальшої вагітності [86, 111, 121].

Одним із предикторів психічної дезадаптації жінок під час вагітності є патологія репродуктивної системи. Патологія вагітності займає значне місце серед різноманітних стресорів, які впливають на психологічну адаптацію жінки в цей важливий період її життя [41]. Ускладнення вагітності провокують розвиток психосоматичних розладів, які складають 30-84% випадків порівняно з фізіологічним перебігом гестації [122].

У свою чергу, психоемоційний стан вагітних жінок відіграє значну роль у розвитку патології вагітності. Психологічний стрес під час вагітності тягне за собою цілий комплекс перинатальних проблем, які потребують серйозної уваги до

психологічної сфери вагітних жінок та лікування, пов'язаного зі стресом акушерських ускладнень [120].

Причини розвитку депресії у пацієнтів з хронічною HCV-інфекцією не зовсім зрозумілі. Вважається, що розвиток депресії може бути пов'язаний з наявністю хронічного запалення [107]. Якщо гострі запальні реакції та активація імунної системи зі збільшенням рівня цитокінів спричиняють адаптаційні поведінкові реакції, що сприяють боротьбі з інфекцією або відновленням після травми, то хронічний ефект підвищеного рівня запальних цитокінів та стійких змін у системі нейромедіаторів може призвести до розвитку нервово-психічних розладів та депресії [111].

Було встановлено, що пацієнти з важкою депресією мають підвищений рівень запальних біомаркерів у периферичній крові, включаючи запальні цитокіни [106], які здатні досягти мозку та взаємодіяти майже з усіма патофізіологічними областями, що беруть участь у розвитку депресії, включаючи нейромедіатори метаболізму, нейроендокринну функцію [107, 114, 123].

Механізм поведінкових ефектів цитокінів пов'язаний з активацією запальних сигнальних шляхів у головному мозку, що сприяє зміні систем обміну моноаміну, глутамату та нейропептидів, зменшенню одержуваних мозком ростових факторів, таких як нейротрофічний фактор, розвитку окислювального та нітрозативного стресу, а також аутоімунних реакцій щодо модифікованих нейропептидів [113, 118]. Крім того, є дані про наявність зв'язку між запаленням та депресією, які демонструють, що психологічний стрес здатний стимулювати запальні сигнальні молекули, у тому числі ядерний фактор карра В, зокрема через активацію симпатичної нервової системи [114]. Багато дослідників вважають, що проблеми зі здоров'ям у хворих на HCV-інфекцію пов'язані з прямою дією вірусу на головний мозок [111, 124]. Встановлено зворотну кореляцію між рівнями мозкового нейротрофічного фактора, що виконує важливу роль у розвитку та диференціювання нейронів, та показниками фізичного здоров'я у пацієнтів з HCV-інфекцією [106]. При дослідженні метаболічної перфузії та мікроструктури головного мозку у пацієнтів з методом МРТ виявлено ураження нейронів у білій речовині, порушення

перфузії кори та дезінтеграцію в ділянці білої речовини, гіперперфузію в базальних гангліях, що може бути показником запалення мозку у хворих на HCV [125]. Крім того, існує гіпотеза, що HCV може сприяти розвитку нейродегенеративних змін за рахунок персистенції запалення. Це підтверджується значним зниженням товщини кори головного мозку в лівій та правій потиличній ділянці кори та в лівій лобовій частці [101]. При проведенні патоморфологічних досліджень головного мозку у пацієнтів із HCV методом ПЛР встановлено наявність РНК вірусу (у тому числі негативний ланцюг проміжних РНК, що виконує реплікативну роль), а також виявлено ознаки запальної активації мікроглії [120, 121].

Підтвердженням біологічного зв'язку HCV - інфекції з дисфункцією головного мозку може служити і той факт, що після проведеного противірусного лікування у хворих на HCV, особливо за наявності стійкої вірусологічної відповіді, значно знижуються показники запальної реакції з боку головного мозку та покращуються показники якості життя порівняно з вихідним рівнем [126]. Пацієнти з HCV з вірусологічною відповіддю до 24 тижнів противірусної терапії також мають значне покращення за показниками якості життя [122, 127]. В зниженні якості життя та розвитку психічних розладів у хворих на ВГС, які виникають під час хвороби, відіграє роль стресовий стан та емоційні порушення. Наявність ВГС представляє значний психологічний та емоційний тягар, навіть у відсутності значного ураження печінки та проведення противірусної терапії.

Вивчаючи вплив наявного діагнозу ВГС, вагітні відмічали, що його наявність є основою стресу, більшого ніж звільнення з роботи. Вони йому приділяли 2 місце після раку та ВІЛ інфекції. При цьому сприйняття тяжкості HCV пацієнтами не було пов'язане з реальною тяжкістю захворювання печінки, що оцінюється за ступенем фіброзу METAVIR [128].

Психопатологічні прояви при вірусних гепатитах можуть варіювати від маловиражених проявів астенії та загальносоматичного нездуження, що формують синдром хронічної втоми до виражених депресивних розладів. До клінічної симптоматики приєднуються проблеми соціальної взаємодії, страждає якість життя

жінок. Зниження соціальної підтримки визначає широкий спектр психологічних проблем [114, 117, 129].

Таким чином, можна зробити висновок, що зміни рівня естрогенів та особливо прогестерону, у період вагітності сприяють зміні психічного статусу у матері, що може позначитися на розвитку дитини. Факторами, які призводять до порушення психосоматичного стану вагітних є наступні: генетичні, соціальні, обтяжений гінекологічний та репродуктивний анамнези, наявність хронічної соматичної патології та залежності.

1.5 Особливості ведення вагітних жінок з HCV інфекцією на сучасному етапі.

При лікуванні вірусного гепатиту під час вагітності необхідно враховувати стан здоров'я матері та дитини, що розвивається, оскільки імуносупресивний стан та гормональні зміни під час вагітності та в післяпологовий період можуть змінити природний перебіг інфекції. Інфікування вірусним гепатитом під час вагітності є складною та поширеною проблемою. Глобальною проблемою є профілактика передачі інфекції від матері до дитини.

У більшості досліджень не встановлено зв'язку між вертикальною передачею HCV зі способом розродження та видом вигодовування [4, 56, 130]. Згідно із загальноприйнятою світовою практикою, ці заходи профілактики використовуються лише у ВІЛ-інфікованих жінок. Кесарів розтин зазвичай не рекомендується як профілактика вертикальної передачі HCV – інфекції [131]. Встановлено залежність ризику вертикальної передачі HCV від вірусного навантаження у матері [67, 88, 131]. При HCV зазвичай відбувається підвищення вірусного навантаження у III триместрі вагітності та в цьому ж періоді найбільш високий ризик вертикальної передачі [131, 132]. У зв'язку з цим існує думка про можливість запровадження специфічного імуноглобуліну у вагітних.

Відповідно до класифікації FDA, немає противірусних препаратів, рекомендованих до застосування під час вагітності: ламівудин та ентекавір відносяться до класу C, а телбівудин та тенофовіру до класу B [126, 133].

Сучасне лікування HCV включає IFN-В, рибавірин та прямі протівірусні препарати. Пегіліровані інтерферони в дослідженнях на тваринах спричинили збільшення кількості спонтанних абортів, мали тератогенну дію, тому їх використання під час вагітності протипоказано. Деякі роботи показують потенційний ризик розвитку післяпологової депресії у жінок, які отримують інтерферон, через його негативний вплив на центральну нервову систему [53, 101, 134].

На основі систематичного огляду даних MEDLINE та бази даних Cochrane Library, реєстрів клінічних досліджень та оглядів літератури англійською мовою було зроблено висновок, що жодне втручання чітко не продемонструвало ефективність для зниження ризику передачі HCV від матері дитині [49, 77]. Хоча суто теоретично зрозуміло, зниження вірусного навантаження при HCV має знизити ризик вертикальної передачі [99]. Стандартне лікування (пегільовані препарати ІФН-альфа та рибавірин) для зниження вірусного навантаження при ХГС не може бути використане під час або безпосередньо перед вагітністю, оскільки ці препарати можуть спричинити тяжкі побічні ефекти та становлять ризик для плода [135]. Застосування ІФН, мабуть, не має вираженого негативного впливу на плід, дані щодо його використання під час вагітності дуже обмежені. Однак припускають, що потенційні переваги його використання в деяких ситуаціях можуть переважати його потенційну небезпеку [136]. Відомо, що високі рівні материнського ІФН протягом вагітності можуть захищати плід від передачі інфекції, тому з цією метою останніми роками успішно застосовують рекомбінантні ІФН [122, 134]. ІФН відносяться до цитокінів (медіаторів імунітету), що мають протипухлинну, антивірусну, імуномодуючу активність і є біорегуляторами широкого спектру дії [137].

Тератогенна дія препаратів, що використовуються в терапії вірусного гепатиту С, та відсутність безпечних до застосування у період вагітності препаратів наголошує на необхідності прегравідарної підготовки для виключення або мінімізації ризику виникнення ускладнень перебігу гравідарного періоду, пологів, несприятливих перинатальних результатів.

Поширення ХГС серед населення сприяло збільшенню інфікування вагітних жінок. Профілактика передачі інфекції від матері до дитини є важливою проблемою охорони здоров'я. Основним фактором ризику передачі інфекції під час вагітності є рівень віремії при ХГС. Відома роль клітинного та гуморального імунітету та цитокінового профілю в імунопатогенезі ХГС, проте маловивченою є роль імунної системи у підтримці рівня вірусної реплікації при ХГС у період вагітності. Охорона психічного здоров'я, за визначенням ВООЗ, що є невід'ємною та найважливішою частиною здоров'я, має бути спрямована як на психічні розлади, так і на ширші аспекти. Щодо ХВС, є досить багато робіт з вивчення якості життя, що є основним критерієм психічного здоров'я. У той же час відсутні такі дослідження у вагітних із ХГС. Визначення проведення прегравідарної підготовки та тактики ведення вагітних жінок з ХГС, спрямованої на підвищення якості життя та зниження ризику передачі інфекції від матері до дитини, було метою цього дослідження.

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях:

1. Чайка КВ, Запопадна ЮМ. Сучасний погляд на профілактику акушерських та перинатальних ускладнень у жінок HCV-інфекцією. Український журнал Здоров'я жінки. 2022;1(158):44-51. DOI: [10.15574/HW.2022.158.44](https://doi.org/10.15574/HW.2022.158.44) (Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження та загальна характеристика досліджуваних груп.

Дослідження проведено з 2021р. по 2024р. на клінічній базі кафедри репродуктивної та пренатальної медицини Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика у КНП «Київському міському центру репродуктивної та перинатальної медицини» в м. Києві.

У досліджуваний період при виявленні маркерів HCV інфекції пацієнтки були направлені на консультативний прийом до лікаря інфекціоніста для підтвердження діагнозу та визначення тактики ведення. За цей період звернулося та було обстежено 138 вагітних з маркерами вірусного гепатиту С (ВГС). З них 80 (57,9%) – з наявністю позитивного результату ІФА (імуноферментного аналізу) на анти-HCV сумарних (сумарні антитіла до вірусу гепатиту С). Хибно позитивними виявились результати скринінгового обстеження у 58 (42,1%) з анти-HCV-сумарними.

Діагноз хронічний гепатит С (ХГС) у фазі реактивації ставили щодо наступних критеріїв: а) відсутність клініко-лабораторних ознак ВГС; б) виявлення в крові пацієнток анти-HCV-core IgM (імуноглобуліни класу М) та IgG (імуноглобуліни класу G), анти-HCV-NS, позитивна ПЛР на РНК ВГС; в) відсутність ознак цирозу печінки за даними УЗД; г) відсутність у крові маркерів вірусних гепатитів А, В, D, Е.

Діагноз ХГС у фазі реактивації було встановлено у 80 жінок, які планували вагітність.

Діагноз виставляли згідно Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги Вірусний гепатит С у дорослих (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 729 від 18.07.2016 та Стандартів медичної допомоги при гепатиті С у дорослих (Наказ МОЗ України від 15.01.2021)

Критерії включені в дослідження:

1. Інформована згода жінки на проведення дослідження.

2. Вік від 18 до 45 років.

3. Для вагітних із ХГС – підтвердження вірусної реплікації (методом ІФА та ПЛР).

4. Для здорових – негативний серологічний скринінг на ВГС, відсутність психічних та соматичних захворювань.

5. Відсутність протівірусної та імуномодуючої терапії не менше 6 місяців до настання вагітності.

Критеріями виключення були:

1. Відсутність лабораторного підтвердження ХГС.

2. Вагітні жінки до 18 років та старше 45 років.

3. Тяжкі алергічні реакції в анамнезі.

4. Проведення протівірусної, імуномодуючої терапії не менше 6 місяців до настання вагітності та під час справжньої вагітності.

5. Аутоімунні захворювання та інші тяжкі хронічні захворювання.

6. Наявність ВІЛ-інфекції, сифілісу.

7. Відмова жінки від участі у дослідженні;

8. Реактивація герпесвірусних інфекцій.

9. Участь жінки в іншому клінічному дослідженні.

Відповідно до поставленої мети і задач проведено дослідження в три етапи.

На I етапі проведено ретроспективний аналіз за матеріалами архіву КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» за період 2016-2021рр. 351 історії пологів жінок з HCV-інфекцією, з метою проведення аналізу перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду, перинатальні результати - основна група (ОГ), контрольна група (КГ) – 50 вагітних без HCV-інфекції.

На II етапі, надалі, в проспективне дослідження включено 80 вагітних з HCV-інфекцією, які будуть розподілені на групи: I (основна) група – 40 вагітних з HCV-інфекцією, яким на прегравідарному етапі та протягом вагітності буде запропонований алгоритм тактики ведення вагітності розроблений автором; II (порівняльна) група – 40 вагітних з HCV-інфекцією, які спостерігались згідно

клінічних протоколів МОЗ України; контрольна група (КГ) – 50 соматично здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

На III етапі роботи проведено оцінку клінічної та лабораторної ефективності запропонованого алгоритму прегравідарної підготовки та тактики ведення вагітності у досліджених пацієнток та проаналізовано перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених. Проведено проспективний клініко-статистичний аналіз імунного статусу в 28 та 36 тижнів вагітності у 74 жінок із HCV-інфекцією, які були поділені на групи: I група - 28 вагітних, які отримували Рекомбінантний ІФН- α 2, II група – 29 вагітні, які не отримували його. Дослідження проведені на базі КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» за період 2021-2024рр. Контрольну групу (КГ) становили 30 здорових вагітних жінок.

Запропонована прегравідарна підготовка та тактика ведення вагітності у пацієнток HCV-інфекцією (I група дослідження):

Прегравідарна підготовка:

- Консультація: інфекціоніст, перинатальний психолог;
- Лабораторна діагностика: ІФА, ПЛР, вірусне навантаження HCV, функціональний стан печінки, УЗД печінки;
- Вакцинація від вірусу гепатиту А та В;
- Вітаміно-мінеральний комплекс для вагітних (Елевіт Пронаталь);
- Гепатотонік на основі LBL комплексу (Ерхолів);

Ведення вагітності:

I триместр

- Консультація: перинатальний психолог або психотерапевт;
- Лабораторна діагностика: вірусне навантаження HCV, функціональний стан печінки, УЗД печінки;
- Вітамінно-мінеральний комплекс для вагітних (Елевіт Пронаталь);
- Ацетилсаліцилова кислота 150мг на добу;
- L-аргінін (Тіворель) сироп 20 мл 2 рази на добу 14 діб.

II триместр

- Консультація: перинатальний психолог або психотерапевт;

- Лабораторна діагностика: вірусне навантаження HCV, функціональний стан печінки, УЗД печінки;
- Вітамінно-мінеральний комплекс для вагітних (Елевіт Пронаталь);
- Ацетилсаліцилова кислота 150мг на добу;
- L-аргінін (Тіворель) сироп 20 мл 2 рази на добу 14 діб.

III триместр

- Консультація: перинатальний психолог або психотерапевт;
- Лабораторна діагностика: вірусне навантаження HCV, функціональний стан печінки, УЗД печінки;
- Вітамінно-мінеральний комплекс (Елевіт Пронаталь);
- Ацетилсаліцилова кислота 150мг на добу;
- Рекомбінантний ІФН- α (Кипферон, Альфарекін), препарат призначався вагітним із HCV-інфекцією при позитивних результатах ПЛР та вірусному навантаженні ($>10^5$ копій/мл): 1 курс – з 28-30 тижнів по 2 свічки 2 рази ректально 10 днів; 2 курс - з 36-37 тижнів по 2 свічки 2 рази ректально 10 днів.

Для профілактики прогресування HCV-інфекції під час вагітності, на етапі прегравідарної підготовки застосували: Ерхолів – гепатотонік на основі LBL комплексу для судинної підтримки при дисфункції ендотелію, розчин для перорального застосування по 10 мл 2 рази на добу 4 тижня:

- L - Arginine 1г – підвищення оксигенації за рахунок індукції біосинтезу оксиду азоту (NO). Сприяє поліпшенню гепатопортальної гемодинаміки, зокрема підтримка процесів мікроциркуляції в печінці і насиченню клітин печінки киснем.
- Betaine – 1,31г – стабілізація мембран гепатоцитів за рахунок участі в процесі біосинтезу фосфоліпідів, що пов'язане з оновленням клітинних мембран, транспорту тригліцеридів і катоболізму жирів. Зниження рівня гомоцистеїну сприяє зменшенню пошкодження внутрішньої стінки артерій, тим самим сприяє зниженню ризику тромбозів.
- L - Carnitine – 300 мг -корекція енергетичного метаболізму гепатоцитів, забезпечує трансмембранний троанспорт жирних кислот до мітохондрій,

функція яких полягає в окисненні ФА для виробництва енергії.

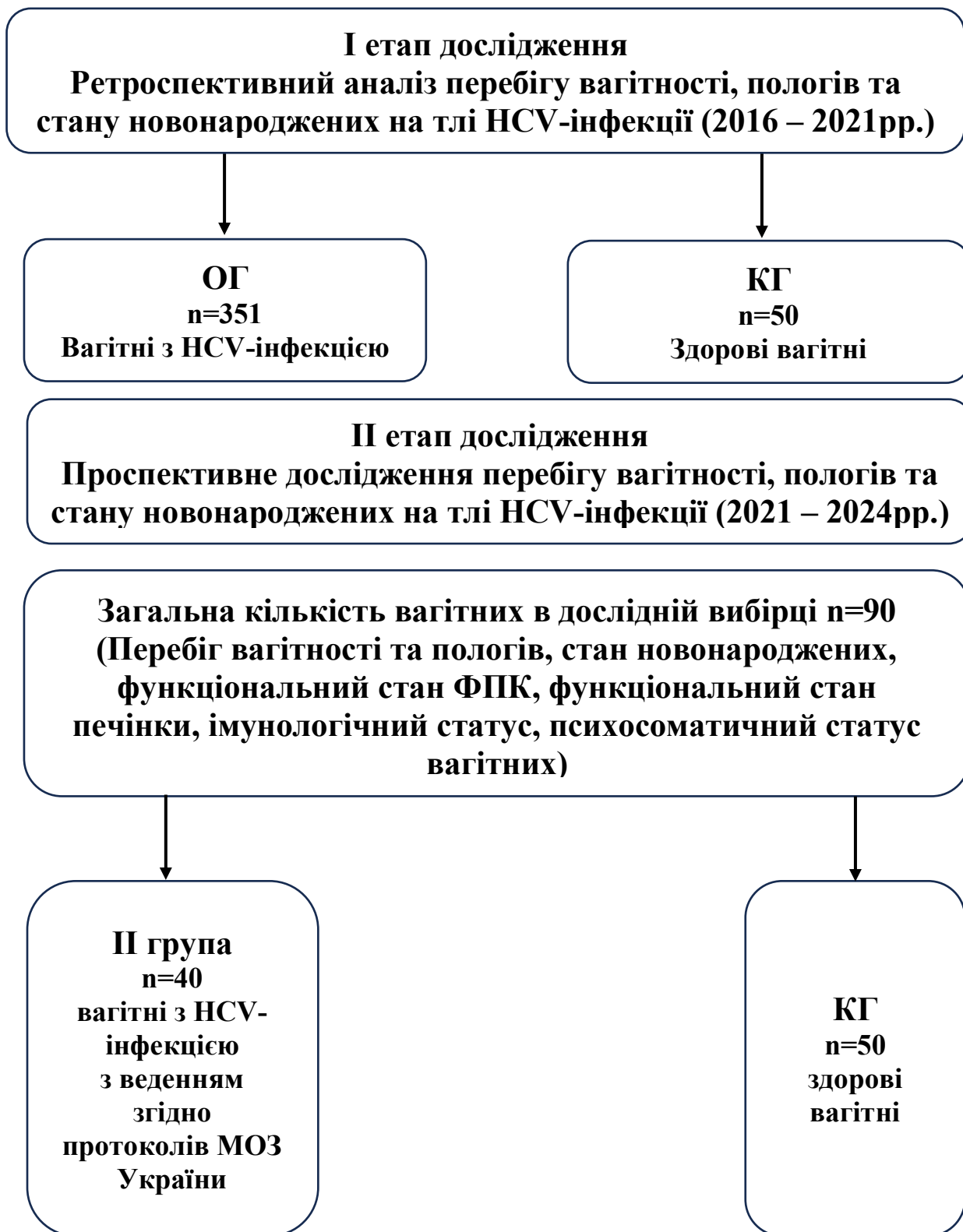
Рекомбінантний ІФН- α використовується для терапії різних неспецифічних запальних захворювань жіночої статеві сфери, у тому числі при вагітності: при внутрішньоутробній інфекції, інфекціях уrogenітального тракту у вагітних. Є досвід клінічного застосування його при високому ризику внутрішньоутробного інфікування, при інфекційних ускладненнях у вагітних, у тому числі при рецидивному генітальному герпесі та кандидозі, при багатоводді та маловодді інфекційного. Всі зазначені характеристики послужили основою вибору рекомбінантного альфа-2 інтерферону для профілактичного використання у вагітних із HCV-інфекцією з метою зниження ризику передачі інфекції від матері до дитини [17].

Препарат призначався вагітним із HCV-інфекцією при позитивних результатах ПЛР та підвищеному вірусному навантаженні (понад 10^5 копій/мл): 1 курс – з 28-30 тижнів по 2 свічки 2 рази ректально 10 днів; 2 курс - з 36-37 тижнів по 2 свічки 2 рази ректально 10 днів. Термін початку прийому препарату зумовлювався тим, що при HCV-інфекцією ризик передачі інфекції на ранній стадії вагітності низький. Матері з HCV-інфекцією зазвичай передають вірус у перинатальний період, найчастіше під час пологів [18]. Тому доцільним було проведення профілактичної медикаментозної терапії у III триместрі вагітності, з початку перинатального періоду (28 тижнів). Крім того, вплив лікарських препаратів у цей період на плід набагато нижчий, ніж у I та II триместрах [19].

Рівень вірусного навантаження $>10^5$ копій/мл було обрано підвищений до 28 тижнів гестації. За даними літератури, вірусне навантаження більше 10^5 – 10^6 копій/мл є загрозливою вертикальною передачею вірусів гепатиту С [20, 138]. Добова доза 2 свічки 2 рази на добу (у перерахунку на ІФН- α 2 млн. МЕ) тривалістю курсу в 10 днів є максимально допустимою за схемами, що застосовуються у вагітних жінок. Нижча доза може забезпечити досягнення необхідного вірусологічного ефекту. Проведена оцінка імунного статусу до призначення (28 тижнів) інтерферону (ІФН) та після призначення I курсу препарату.

Загальноприйняте ведення жінок до і під час вагітності з HCV (II група дослідження) здійснювалось відповідно до клінічних рекомендацій та наказів МОЗ України (II група дослідження).

Дизайн дослідження представлений на рисунку 2.1



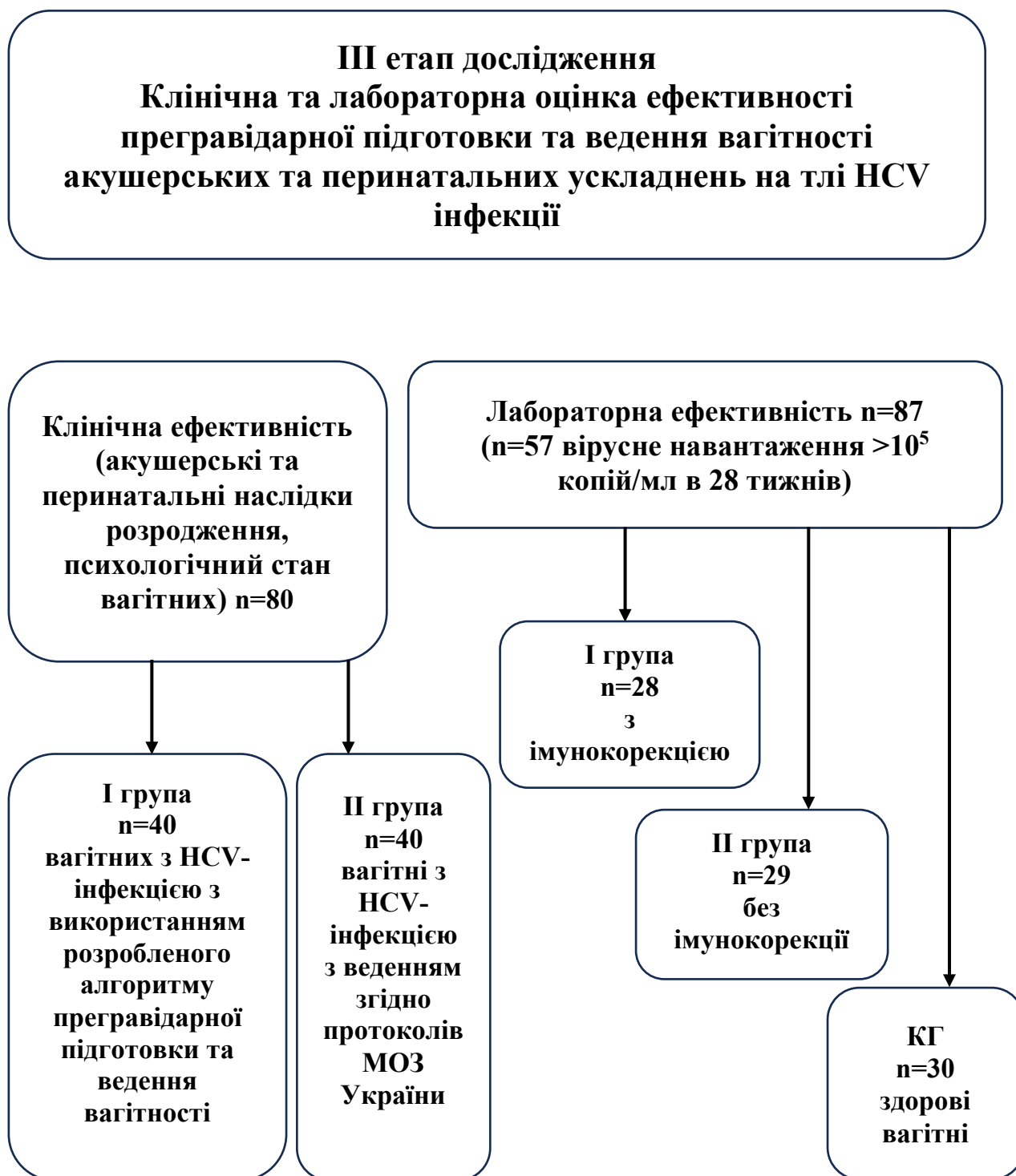


Рис.2.1 Дизайн дослідження

Прегравідарна підготовка та тактика ведення вагітності на тлі HCV інфекції на
 рисунку 2.2

Анти-HCV

Підтвердження діагнозу HCV інфекції з залученням інфекціоніста – (ІФА, ПЛР, вірусне навантаження, Загальний аналіз крові, Біохімічний аналіз крові, УЗД черевної порожнини)

Прегравідарна підготовка:

- Консультація: перинатальний психолог або психотерапевт;
- Вакцинація від вірусу гепатиту А та В;
- Вітамінно-мінеральний комплекс для вагітних;
- Гепатотонік на основі LBL комплексу;

Ведення вагітності:

I триместр

- Консультація: перинатальний психолог або психотерапевт;
- Лабораторна діагностика: вірусне навантаження HCV, функціональний стан печінки, УЗД печінки;
- Вітамінно-мінеральний комплекс для вагітних;
- Ацетилсаліцилова кислота 150мг на добу;
- L - аргінін сироп 20 мл 2 рази на добу 14 діб.

II триместр

- Консультація: перинатальний психолог або психотерапевт;
- Лабораторна діагностика: вірусне навантаження HCV, функціональний стан печінки, УЗД печінки;
- Вітамінно-мінеральний комплекс для вагітних;
- Ацетилсаліцилова кислота 150мг на добу;
- L - аргінін сироп 20 мл 2 рази на добу 14 діб.

III триместр

- Консультація: перинатальний психолог або психотерапевт;
- Лабораторна діагностика: вірусне навантаження HCV, функціональний стан печінки, УЗД печінки;
- Вітамінно-мінеральний комплекс для вагітних;
- Ацетилсаліцилова кислота 150мг на добу;
- Рекомбінантний ІФН- α Препарат призначається вагітним із HCV-інфекцією при позитивних результатах ПЛР та вірусному навантаженні ($>10^5$ копій/мл): 1 курс – з 28-30 тижнів по 2 свічки 2 рази ректально 10 днів; 2 курс - з 36-37 тижнів по 2 свічки 2 рази ректально 10 дні.

Обстеження новонароджених на 3 добу (анти -HCV, РНК ВГС).

Повторне обстеження в 3,6,12,18 місяців.

2.2 Лабораторні методи дослідження

Первинне обстеження вагітних жінок на ВГС проводилося у жіночих консультаціях. Методом скринінгу було визначення HBsAg та сумарних антитіл до ВГС. При виявленні цих маркерів вагітні прямували на консультацію до лікаря інфекціоніста для верифікації діагнозу ХВС. Для підтвердження етіології захворювання досліджувалися маркери вірусних гепатитів з визначенням у сироватці крові anti-HCV сумарні та IgM, РНК ВГС методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) якісним та кількісним методом. Підтверджуючі аналізи ІФА виконувались в лабораторіях «Synevo» або «Dila» м.Києва.

Всім вагітним проводилися загальноприйняті в акушерській практиці лабораторні методи дослідження: клінічний аналіз крові, лейкоцитарна формула, клінічний аналіз сечі, гемостазіограма, біохімічний аналіз крові (вміст загального білірубіна, загального білка, активність ферментів АЛС, АСТ).

Поглиблено вивчення імунного статусу у вагітних на терміні 28-36 тижнів: було визначено відносну та абсолютну кількість показників: CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD3+CD4+/CD3+CD8+, CD3-CD16+56+, CD19+, CD3+HLA-DR+, CD3+CD16+; Імуноглобуліни IgM, IgA, IgG визначали методом ІФА з використанням тестових систем. Для оцінки концентрації ІФН- α , ІФН- γ , ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-10 у сироватці крові використовували твердофазний імуноферментний «сендвіч»-варіант метод ІФА.

Гормональні дослідження включали визначення рівня наступних гормонів: естрадіолу (Е2), естріолу (Е3), кортизолу (Кр), плацентарного лактогену (ПЛ), прогестерону (ПГ), та хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ). Визначення вмісту плацентарного альфа-1-мікроглобуліну (ПАМГ) у сироватці крові вагітних жінок проводилося за допомогою набір реагентів методом твердофазного ІФА. Принцип твердофазного ІФА включає імунологічну реакцію антиген-антитіло за сендвіч-принципом та ферментативну реакцію, що призводить до розвитку зміни забарвлення розчину хромогену залежно від концентрації антигену. Після вимірювання величини оптичної щільності розчину в лунках на підставі кривої

калібрувальної розраховувалася концентрація ПАМГ-1 в аналізованих зразках. Нормальні значення концентрації ПАМГ-1 у сироватці крові у III триместрі вагітності вважали до 40 нг/мл відповідно до рекомендацій виробника [60].

2.3 Інструментальні методи дослідження.

Ехографічні та доплерометричні дослідження були виконані з використанням ультразвукового апарату “SonoSite 180 Plus”.

Доплерометричне дослідження проводилось за практичними настановами ISUOG, з метою визначення стану матково-плацентарного кровоплину, шляхом визначення пульсаційного індексу (ПІ) в маткових артеріях в I, II, III триместрах вагітності, а також плодово- плацентарного кровоплину, шляхом визначення показників судинного опору, в першу чергу ПІ в артерії пуповини і середньо-мозковій артерії, церебро-плацентарного співвідношення. Для оцінки результатів доплерометрії та динаміки росту плода використовували on-line калькулятор www.fetalmedicine.com.

Доплерометрію матково-плацентарно-плодового кровообігу (МППК) виконували з 28 тижнів, підраховували наступні показники: систоло-діастолічне відношення кривих швидкості кровотоку (СДВ КШК) в артерії пуповини (АП), в маточних артеріях (МА), середньо-мозковій артерії (СМА) плода та індекс резистентності (ІР).

Кардіотокографію (КТГ) проводили за допомогою кардіотокографічного багатофункціонального монітора “Avalon FM20”, згідно загальноприйнятим рекомендаціям за Фішером та Sonicaid FM800 (Huntleigh Healthcare Ltd Encore, UK) з автоматичним аналізом параметрів КТГ і визначенням показника короткочасної варіабельності серцевого ритму плода (STV), з дотриманням критеріїв Доуз-Редмана

УЗД органів черевної порожнини у вагітних із ХГС проводилося на апараті “SonoSite 180 Plus”, конвексним датчиком із частотою 3,5-5 МГц.

2.4. Оцінка рівня психосоматичного здоров'я.

Для оцінки психосоматичного здоров'я у вагітних із HCV- інфекцією використовувалися клінічні шкали та психологічні методи. Оцінка рівня психічного здоров'я застосовувалася виявленням вираженості тривоги, стану якості життя,

порушення адаптації та способів подолання труднощів, можливостей психологічних у захисті, сприяють адаптації, особливостям емоційного реагування захворювання.

Для оцінки психологічного стану вагітних застосовували наступні опитувальники:

- шкала тривоги Гамільтона (Hamilton anxiety rating scale – HARS) [139].;
- опитувальник якості життя (ЯЖ) при хронічних захворюваннях печінки CLDQ;
- тести Спілбергера-Ханіна.

2.5 Морфологічні методи дослідження плацент.

Морфологічне та гістологічне дослідження проводили на кафедрі патологічної анатомії НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Дослідження проводили в 22 випадках у вагітних II групи після розродження, виконувалось макроморфологічне дослідження плаценти. Морфологічне вивчення послідів проводилося за стандартизованою схемою по Мілованову [140].

2.6 Методи статистичної обробки.

Статистична обробка результатів проводилася з допомогою статистичних пакетів SPSS v18.0. Критичний рівень значущості під час перевірки статистичних гіпотез приймався рівним $p < 0,05$. Графічне відображення результатів здійснено за допомогою засобів програмного пакету Microsoft Office. Всі статистичні методи дослідження проводили згідно загальноприйнятих рекомендацій професора О.П. Мінцера [141].

Для мінімізації кількості змінних у опитувальниках використовувався метод факторного аналізу, який дозволяв виділити незалежні фактори, що об'єднують сильно корелюючі між собою змінні, виявлення навантаження (зв'язку) між фактором та змінною виконувалося з використанням ортогонального варіанта обертання Варімакс [142].

Порівняння номінальних даних проводили за допомогою побудови таблиць сполученості із зазначенням абсолютних і відносних (%) частот народження ознак. Для визначення статистичної значущості відмінностей номінальних ознак у таблицях сполученості використовували критерій Пірсона χ^2 , а також двосторонній точний тест Фішера (F), коли очікуване значення було менше 5. При аналізі якісних

ознак використовувалися кількість спостережень, відсоткові співвідношення, розраховували відносний ризик (ОР) та відношення шансів (ВШ) та їх 95% ДІ. ЗВШ – показник, що характеризує величину впливу фактора в групі, що вивчається.

Наявність кореляційного зв'язку між числовими змінними, що підкоряються нормальному розподілу, розраховували за допомогою коефіцієнта Пірсона (r). Наявність кореляційного зв'язку між числовими змінними, що не підкоряються нормальному розподілу, встановлювали за допомогою розрахунку рангової кореляції Спірмана (r_s). Для оцінки якості кореляційних зв'язків використовували значення коефіцієнтів r і r_s від -1 до 1: при $r > 0$ зв'язок оцінювався як прямий (позитивний), при $r < 0$ – зворотний (негативний). Для оцінки вираженості кореляційних зв'язків використовувалося визначення сили зв'язку: $r(r_s) < 0,3$ – зв'язок слабкий; $0,3 \leq r(r_s) \leq 0,7$ – помірна; $r(r_s) > 0,7$ – сильна. Крім того, для оцінки зв'язку між номінальними змінними використовувалися непараметричні методи. Наявність сполученості між величинами встановлювали за допомогою чотирипольних таблиць з використанням критерію χ^2 . Для оцінки зв'язку між кількісними та якісними ознаками застосовувався коефіцієнт рангової кореляції Кендала (τ), між якісними дихотомічними ознаками – ϕ [66, 143]. Оцінка сили взаємозв'язку за критерієм τ і ϕ оцінювалася: $< 0,1$ – несуттєва, $0,1-0,2$ – слабка, $0,2-0,4$ – середня, $0,4-0,6$ – відносно сильна, $0,6-0,8$ – сильна, $0,8-1,0$ – дуже сильна.

РОЗДІЛ 3

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ ТА СТАН НОВОНАРОДЖЕНИХ У ЖІНОК З HCV-ІНФЕКЦІЄЮ

Хронічний гепатит С з мінімальним або слабким ступенем активності практично не впливає на перебіг вагітності. Ризик її невиношування, ускладнень у процесі вагітності та пологів, вроджених аномалій плода та інших несприятливих результатів не перевищує такої у вагітних без хронічного гепатиту. Однак наявність у вагітної хронічного вірусного гепатиту високого ступеня запальної активності та/або холестазу і, особливо цирозу печінки у фазі декомпенсації, а також інших обтяжливих факторів сприяють розвитку прееклампсії, гепатозу, невиношуванню вагітності та життєво небезпечних ускладнень під час пологів [8, 13, 57].

Деякі дослідження схилиються до висновку про відсутність негативного їх впливу на розвиток плода, але вказують на внутрішньоутробне інфікування внаслідок підвищення рівня вірусемії в III триместрі гестаційного періоду та зростаючий ризик інфікування дитини під час пологів [57]. Інші джерела в заключеннях указують, що серед жінок з реплікативними формами HCV інфекції в 2,8 % випадків жінки з високим вірусним навантаженням (ВН) відбулось переривання вагітності на 18-му тижні. Наступна вагітність через 2 роки, що перебігала на тлі терапії, з мінімальними показниками цитолізу та помірним ВН в III триместрі закінчилася народженням здорової неінфікованої дитини [22, 39, 102].

Внаслідок порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів плаценти частими ускладненнями вагітності та пологів у HCV-інфікованих жінок є ранні гестози, загроза переривання, внутрішньоутробна гіпоксія плода, самовільні викидні в різні терміни гестації, передчасні пологи, первинна слабкість пологової діяльності, анемія вагітних, синдром затримки розвитку та гіпотрофія плода [1, 21]. Також, згідно з дослідженням вчених Великобританії, для матері збільшується ризик післяпологових кровотеч, печінкової коми, ниркової недостатності, коагулопатії та гепаторенального синдрому. Все це призводить до зростання материнської

захворюваності та смертності. Інфекція HCV тісно пов'язана з холестазом та передчасними пологами. Для плоду збільшується частота абортів, передчасних пологів (1,6 і 5,7% випадків) і антенатальної смерті, що призводить до збільшення випадків викиднів.

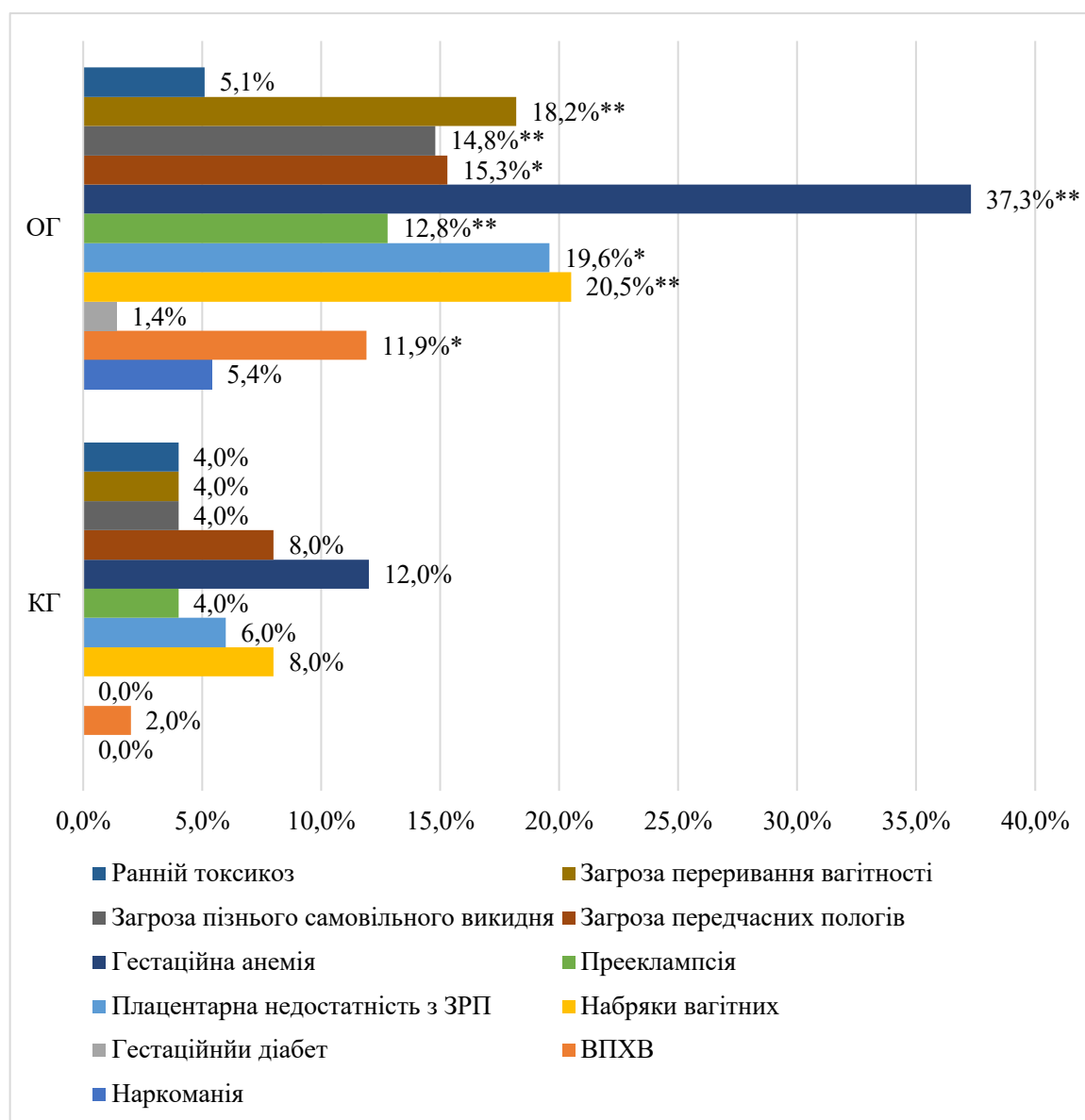
Основними механізмами інфікування під час пологів вважають попадання крові матері на поверхневі сідна, кон'юнктиви плода під час проходження через родові шляхи, заковтування плодом навколоплідних вод і так звані материнсько-плодові інфузії через пупкову вену внаслідок розриву дрібних судин плаценти [27, 144]. Вагомими факторами ризику перинатального інфікування ВГС є період хвороби, вірусне навантаження у вагітної, строк гестації та метод ведення пологів, недоношеність, низька маса тіла дитини при народженні. Подальші дослідження даної проблеми є актуальними у зв'язку з необхідністю удосконалення тактики прегравідарної підготовки, ведення вагітності та пологів на тлі HCV-інфекції [145].

Таким чином, проведення ретроспективного аналізу перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у жінок з HCV-інфекцією дозволить визначити вплив її на перебіг вагітності та плода, розробити тактику планування вагітності в цій групі пацієнток.

Основну групу (ОГ) вагітних склали 351 жінка із HCV-інфекцією, які народжували на базі інфекційного акушерського відділення в КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» за період 2016-2021рр. Контрольну групу (КГ) становили 50 здорових вагітних жінок. Вік вагітних з HCV-інфекцією був від 18 до 42 років (середній вік – $27,7 \pm 0,4$ р.). Середній вік КГ – $28,3 \pm 0,3$ р. В групах пацієнток кількість та вік обстежуваних жінок були представлені в різних діапазонах. Згідно отриманих даних, більшість вагітних жінок із HCV-інфекцією та здорових були в репродуктивному періоді - 263 (74,9%) та 36 (72,0%), жінок раннього та пізнього репродуктивного періоду по групах дослідження склали 88 (25,1%) та 14 (28,0%). Достовірних відмінностей за віковою ознакою в порівнюваних групах не було виявлено ($\chi^2=1,78$, $p=0,776$).

Не дивлячись на досить рідкісні клінічні прояви HCV-інфекції у вагітних жінок, патологія вагітності у них зустрічалась частіше, ніж у здорових. Аналіз

перебігу вагітності у жінок із HCV-інфекцією, що спостерігались, наведено на рис. 3.1.



Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,05$); ** - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,001$)

Рис.3.1 Перебіг вагітності у обстежених пацієнток (%)

В ОГ досліджуваних вагітних спостерігаються наступні ускладнення вагітності: загроза переривання 64 (18,2%) випадків, прееклампсія 45 (12,8%) випадків, гестаційна анемія 131 (37,8%) випадків, плацентарна недостатність та синдром ЗРП 69 (19,6%) випадків, внутрішньо-печінкового холестазу

вагітних(ВПХВ) 42 (11,9%) випадків. Всі ці показники були достовірно вище КГ, $p<0,05$.

Згідно даних, наведених на рис.3.1, перебіг даної вагітності у жінок з HCV-інфекцією в I триместрі в 1,3 раза частіше, ніж у здорових, ускладнювався раннім токсикозом. Загроза переривання вагітності частіше виявлялась у вагітних із HCV-інфекцією при порівнянні з жінками КГ: в 4,5 рази частіше. Анемія зустрічалась більш ніж у 1/3 вагітних із HCV-інфекцією, що було достовірно вище, ніж у здорових вагітних ($p<0,001$). Набряки вагітних (переважно в III триместрі) виявлялись у вагітних із HCV-інфекцією в 2,6 рази частіше, ніж у жінок КГ, а частота розвитку преєкламсії в 3,2 рази.

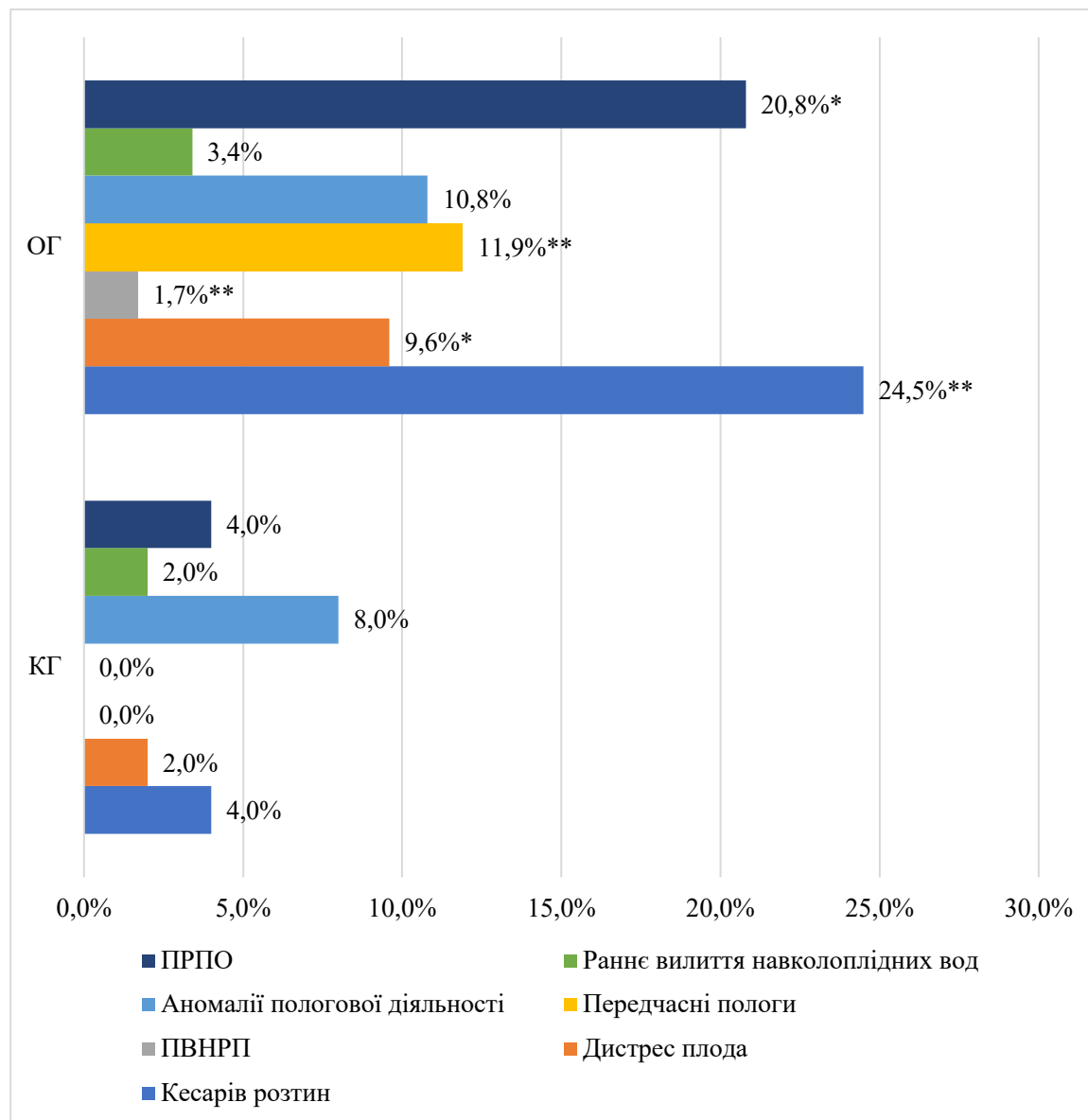
Внутрішньопечінковий холестаз вагітних (ВПХВ) діагностували в III триместрі на основі розвитку вираженого шкірного свербіжу, особливо верхніх та нижніх кінцівок, що супроводжувався порушенням сну та екскоріаціями. ВПХВ у здорових вагітних зустрічався лише в одному випадку, в той час як його частота, порівняно із здоровими, у вагітних ОГ була в 5,9 рази вище ($p=0,035$).

Особливості перебігу пологів у обстежених вагітних наведені на рис.3.2. Перебіг пологів у вагітних із HCV-інфекцією супроводжувався підвищенням частоти передчасного розриву плідних оболонок і передчасних пологів.

Як показано на рис.3.2, у 7,1% вагітних ОГ пологи ускладнились передчасним розривом плодових оболонок - 73 (20,8%) $p<0,05$, з них майже половину випадків закінчилися передчасними пологами - 42 (11,9%) випадків, в КГ були поодинокі випадки. Це були переважно передчасні пологи в 34-36 тижнів. Раннє вилиття навколоплідних вод - 12 (3,4%) проти 1 (2,0%) в КГ і аномалія пологової діяльності (переважно у вигляді первинної слабкості) - 38 (10,8%) проти 4 (8,0%) $p>0,05$, зустрічались однаково часто в досліджуваних групах.

Передчасними пологами (до 37 тижнів) вагітність закінчилась у 42 (11,9%) вагітних ОГ, в той час, як у здорових вагітних пологи відбувались в термін від 38 до 40 тижнів. В одному випадку у вагітної ОГ передчасні пологи в 34 тижнів гестації закінчились інтранатальною загибеллю плода в результаті тугого обвиття пуповини.

Дистрес плода в пологах склав 34 (9,6%) випадки в ОГ , що було достовірно вище цього показника в КГ – 1 (2,0%) випадок ($\chi^2=4,76$; $p=0,024$). Абдомінальне розродження, шляхом КР спостерігалось в 86 (24,5%) випадках у вагітних ОГ, показання були тільки акушерські проти 2 (4,0%) випадків у жінок І групи, $p<0,001$.



Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p<0,05$);

** - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p<0,001$)

Рис.3.2 Ускладнення при пологах у обстежених вагітних (%)

У КГ в пологах крововтрата до 250мл склала ($81,0\pm3,9\%$) проти $50,0\pm7,1\%$ в ОГ жінок ($p<0,05$). В ОГ жінок достовірно більше спостерігалася крововтрата до 500мл – у вагітних ОГ $55,0\pm11,1\%$ ($p<0,001$) проти $7,0\pm2,6\%$ у КГ.

Фізичні параметри здоров'я новонароджених оцінювались на основі фізичних параметрів і оцінки по Апгар при народженні (мал.3.3). У новонароджених КГ оцінка на 1 хв. склала $8,12 \pm 0,84$ проти $7,41 \pm 0,78$ ($p > 0,05$) в ОГ, а вже на 5 хв. ці показники були рівні $8,94 \pm 0,67$ у КГ при $7,48 \pm 0,67$ у ОГ ($p < 0,05$).

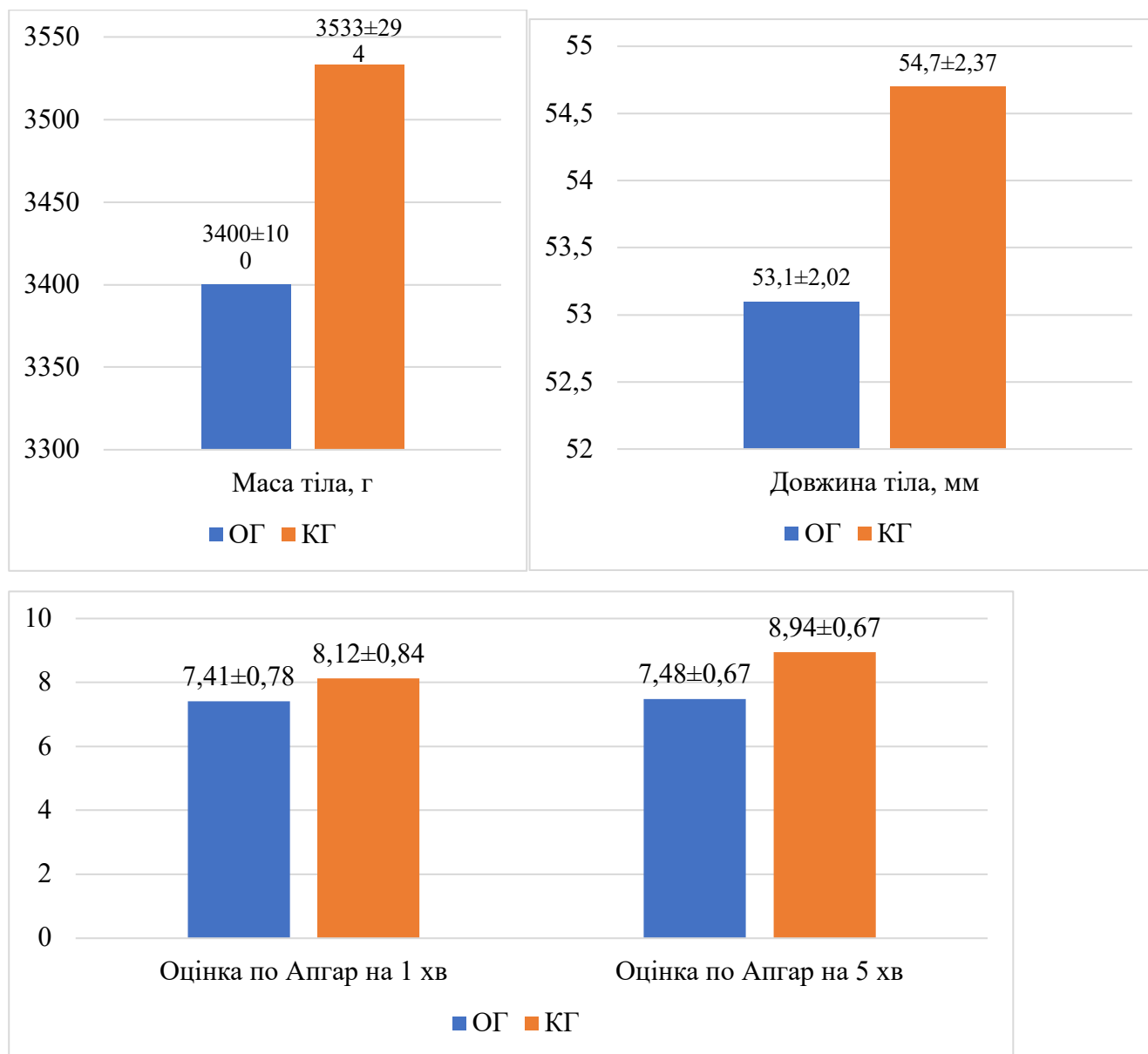
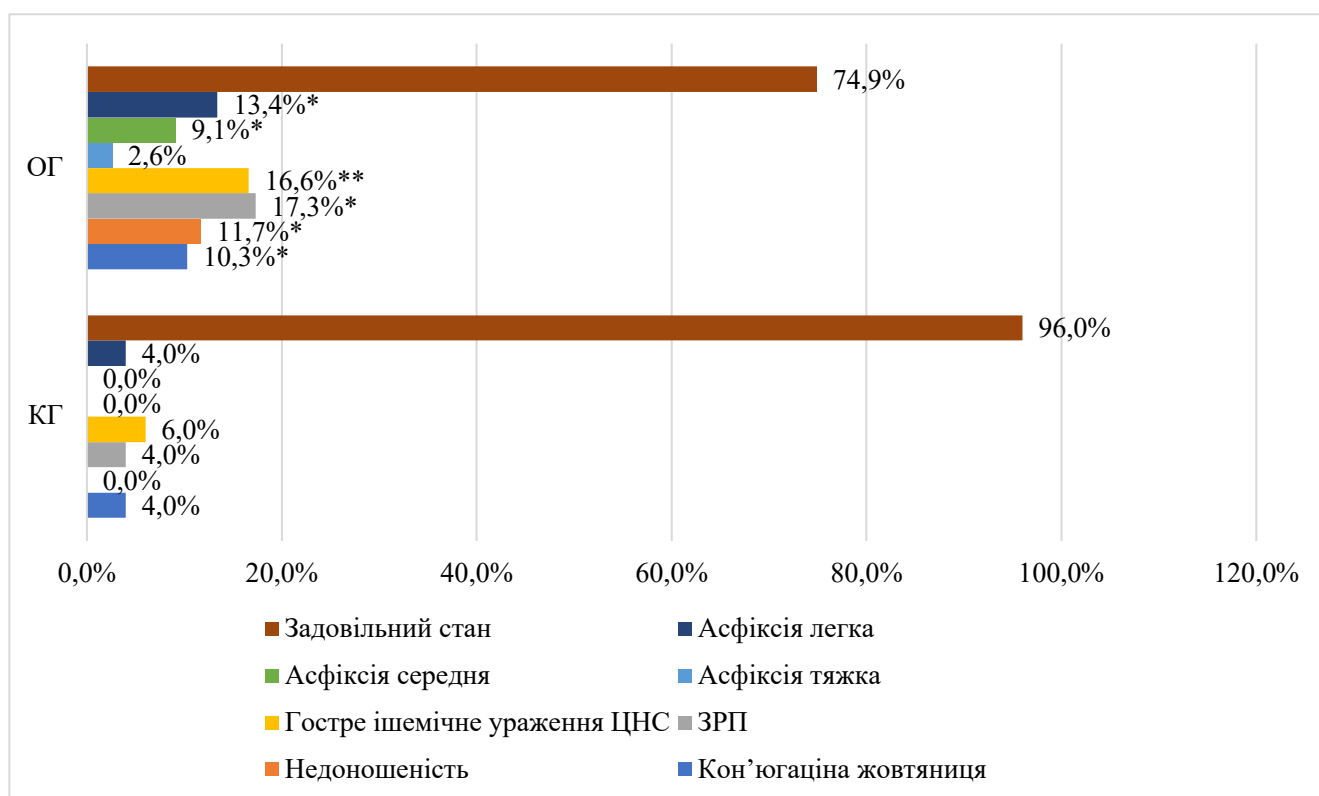


Рис.3.3 Фізичні параметри новонароджених у обстежених вагітних ($M \pm m$)

Дані, представлені на рис.3.3, показують більш низькі показники маси і довжини тіла у новонароджених від вагітних із HCV-інфекцією у порівнянні з дітьми від здорових жінок ($p < 0,05$). Окрім того, більш низькою у дітей від матерів із ОГ оцінка за шкалою Апгар при народженні ($p < 0,001$). Оцінку за шкалою Апгар нижче

7 балів було діагностовано у 26 (7,4%) випадках в ОГ ($p=0,032$), проти 1 (2,0%) випадку в КГ.

Частота кон'югаційної жовтяниці у новонароджених від здорових матерів (рис.3.4) була достовірно вище в ОГ і склала 36 (10,3%) випадків ($\chi^2=7,97$; $p=0,005$) проти 2 (4,0%) випадків в КГ. Кореляційний аналіз, проведений у дітей від матерів із HCV-інфекцією, виявив, що оцінка за шкалою Апгар має позитивні зв'язки середньої сили з довжиною тіла ($\tau=0,266$; $p<0,001$), а розвиток кон'югаційної жовтяниці у новонароджених має середні негативні кореляційні зв'язки з масою ($\tau=-0,302$; $p<0,001$), та довжиною тіла ($\tau=-0,306$; $p<0,001$), терміном вагітності ($\tau=-0,249$; $p<0,001$) та оцінкою по Апгар ($\tau=-0,302$; $p<0,001$).



Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p<0,05$); ** - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p<0,001$)

Рис.3.4 Стан новонароджених у обстежених вагітних (%)

При аналізі кількості асфіксій легкого та середнього ступеня виявлене їх достовірне ($p<0,05$) зростання у новонароджених, від матерів із ОГ – 79 (22,4%)

випадків проти 2 (4,0%). У свою чергу, тяжка асфіксія встановлена тільки у новонароджених ОГ - 9 (2,6%) випадків. Гострими ішемічними ураженнями ЦНС достовірно ($p<0,001$) частіше страждали новонароджені ОГ - 58 (16,6%) проти 3 (6,0%) випадків в КГ. На синдром ЗРП достовірно ($p<0,05$) частіше страждали новонароджені ОГ - 61 (17,3%) випадків проти 2 (4,0%) випадків в КГ новонароджених. Недоношеними були тільки представники ОГ і склали 41 (11,7%) випадків.

В стані легкої асфіксії народилося 13,4% дітей, середньої асфіксії – 9,1% та 2,1% в стані тяжкої асфіксії в ОГ досліджування, що склало 24,6% випадків проти 4,0 випадків в КГ $p<0,05$. Також звертає на себе увагу висока достовірна частота гострого ішемічного ураження ЦНС = 16,6% випадків проти 6,6% випадків в КГ ($p<0,001$).

Ми оцінили вплив ускладненого перебігу гестації на стан новонароджених. Як показано в таблиці 3.1 оцінка по Апгар мала кореляційний зв'язок з передчасним розривом плодових оболонок, а також дуже виражений зв'язок з передчасними пологами. Розвиток кон'югаційної жовтяниці у новонароджених мав значні зв'язки з наявністю анемії та загрози переривання у матері, а також дуже сильний зв'язок із передчасним розривом плодових оболонок та передчасними пологами.

Таблиця 3.1

Вплив ускладнень вагітності у ОГ досліджуваних вагітних на стан їх новонароджених

Ускладнення	Зниження оцінки по шкалі Апгар при народженні ВШ (95% ДІ), p	Розвиток кон'югаційної жовтяниці ВШ (95% ДІ), p
ВПХВ	0,62 (0,14-2,68), p=0,516	1,65 (0,79-3,43), 0,180
Ранній токсикоз	0,90 (0,21-3,98), p=0,891	1,96 (0,87-4,45), p=0,101

Гестаційна анемія	1,19 (0,55-2,56), p=0,656	1,92 (1,17-3,19), p=0,01
Прееклампсія	0,80 (0,23-2,73), p=0,716	1,28 (0,64-2,57), p=0,488
Загроза переривання	1,58 (0,94-2,66), p=0,081	1,89 (1,04-3,42), p=0,034
Плацентарна недостатність із СЗРП	1,38 (0,57-3,33), p=0,471	1,09 (0,58-2,04), p=0,786
Ускладнення в пологах	0,79 (0,23-2,73), p=0,720	1,79 (0,92-3,50), p=0,085
ПРПО	3,35 (1,27-8,87), p=0,01	8,32 (3,89-17,58), p<0,001
Передчасні пологи	7,62 (3,23-17,98), p<0,001	29,06 (11,41-74,03), p<0,001
Кесарський розтин	0,80 (0,29-2,17), p=0,657	0,70 (0,36-1,34), p=0,275

Таким чином, стан новонароджених від вагітних із ВГС характеризувався достовірним зниженням маси та довжини тіла, оцінки за шкалою Апгар, підвищеною частотою розвитку кон'югаційної жовтяниці. Фізичні та клінічні параметри новонароджених від матерів із HCV-інфекцією мали зв'язок із патологічними станами періоду вагітності.

Дані сучасної закордонної та вітчизняної літератури дуже суперечливі про вплив ХВС на перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених [5,8,9,12,15, 25]. Так, багато дослідників стверджують, що хронічний гепатит С з мінімальним або слабким ступенем активності практично не впливає на перебіг вагітності. Ризик її невиношування, ускладнень у процесі вагітності та пологів, вроджених аномалій плода та інших несприятливих результатів не перевищує такої у вагітних без хронічного гепатиту. Однак наявність у вагітної хронічного вірусного гепатиту високого ступеня запальної активності та/або холестазу і, особливо цирозу печінки у фазі декомпенсації, а також інших обтяжливих факторів сприяють розвитку

гестозу, екскреторного гепатозу, невиношуванню вагітності та життєво небезпечних ускладнень під час пологів [8,13,143]. А частина авторів підтверджують про несприятливий вплив вірусного гепатиту С на структуру і функції плаценти. У вагітних, крім патологічного процесу в гепатобіліарній системі, відзначаються порушення функції плаценти, зокрема її патологія, зумовлена морфологічними і функціональними змінами (порушенням мікроциркуляції та згортальної системи крові). Внаслідок порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів плаценти частими ускладненнями вагітності та пологів у HCV-інфікованих жінок є ранні гестози, загроза переривання, дистрес плода, загроза самовільних викиднів в різні терміни гестації, передчасні пологи, первинна слабкість пологової діяльності, гестаційна анемія, синдром затримки росту плода [144]. Ці дані співпадають з отриманими нами при аналізі перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у жінок із HCV інфекцією і свідчать про достовірне збільшення ускладнень вагітності та пологів в цій групі жінок.

Висновки

Ретроспективний аналіз перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених на тлі HCV інфекції продемонстрував високу частоту наступних ускладнень: загрози переривання (18,2%), гестаційної анемії (37,3%), плацентарної недостатності на тлі ЗРП (19,6%), прееклампсії (12,8%), передчасне вилиття навколоплідних вод (11,9%), передчасних пологів (11,9%), слабкості пологової діяльності (10,8%), збільшення крововтрати, дистресу плода (9,6%), гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС(16,6%), недоношеності (11,7%) та кон'югаційної жовтяниці (10,3%), частота КР – 24,5%.

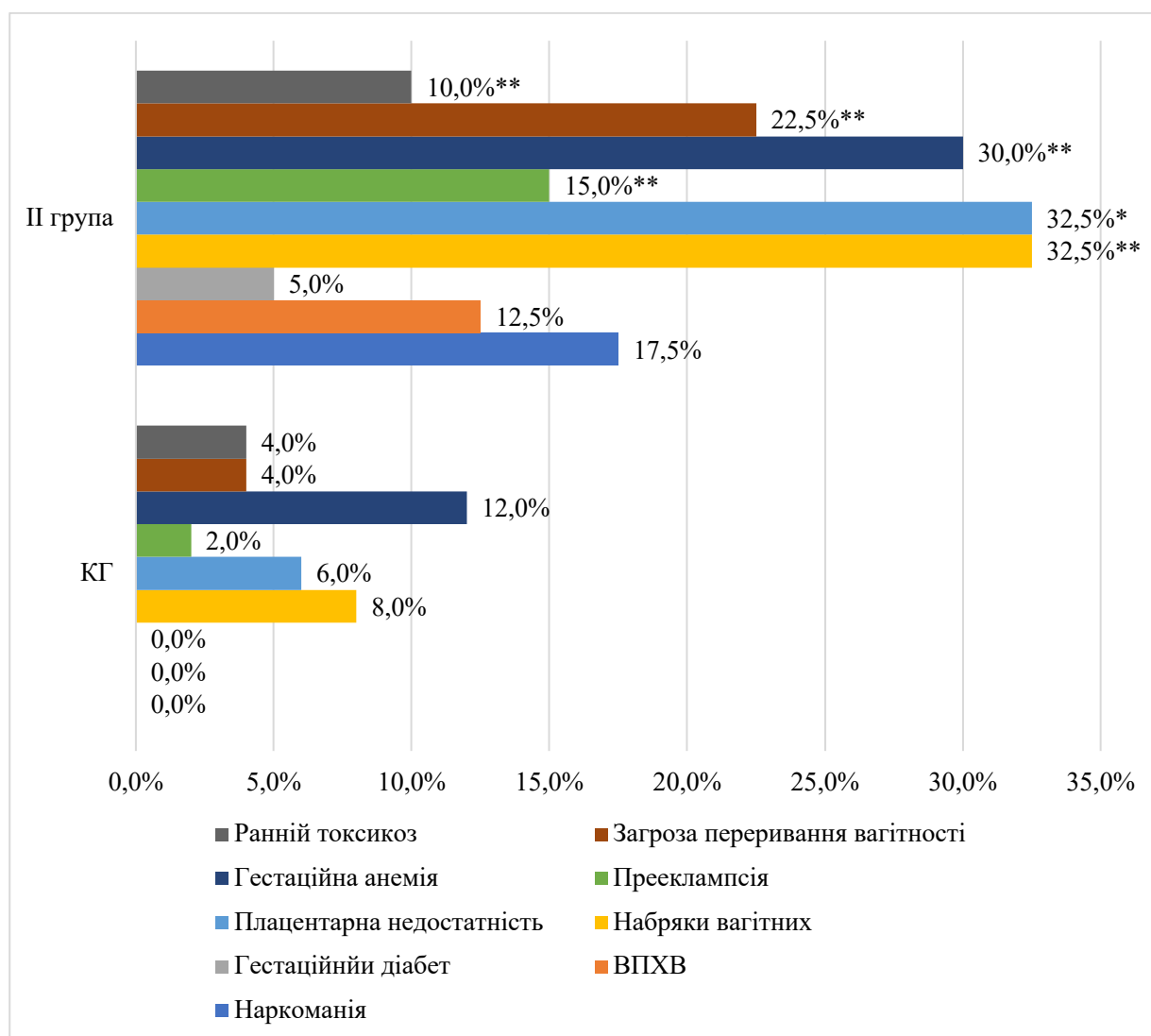
Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях:

1. Чайка КВ, Запопадна ЮМ. Особливості клінічного перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у жінок із HCV-інфекцією Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;8:20-25. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2022.273289>

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ПАЦІЄНТОК ІЗ
HCV-ІНФЕКЦІЄЮ4.1 Перебіг вагітності та акушерські і перинатальні наслідки у пацієнток
HCV-інфекцією.

Незважаючи на досить рідкісні клінічні прояви хронічних вірусних гепатитів (ХВГ) у вагітних жінок, патологія вагітності у них зустрічалася частіше, ніж у здорових. Аналіз перебігу вагітності у обстежених вагітних із HCV-інфекцією наведено на рис.4.1.



Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,05$); ** - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,001$)

Рис.4.1 Ускладнення вагітності у обстежених вагітних (%)

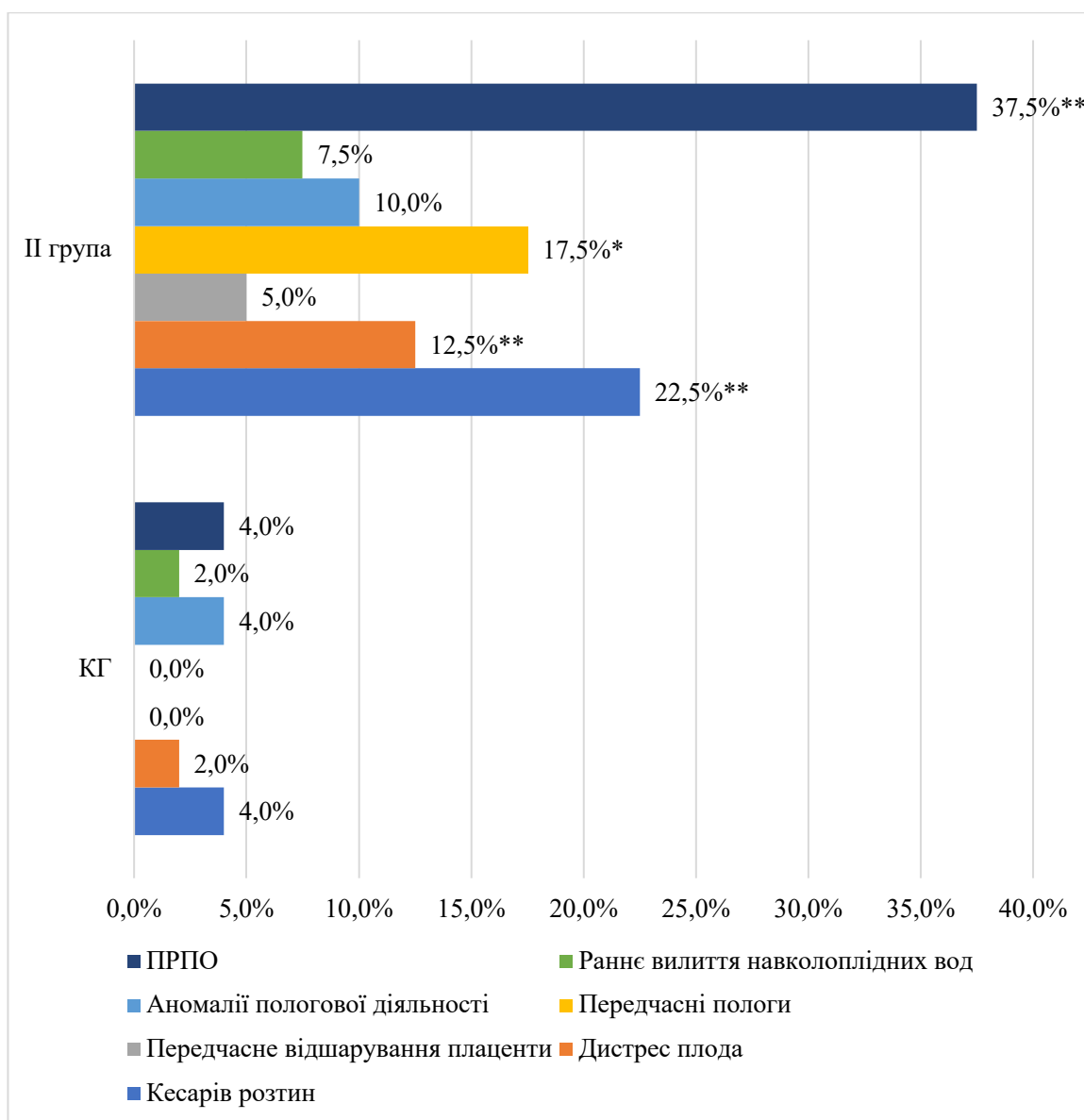
Згідно з даними, представленими на мал. 4.1, перебіг вагітності у жінок II групи у I триместрі в 2 рази частіше порівняно зі здоровими вагітними, ускладнювався раннім токсикозом - 3 (7,5%) в II групі проти 2 (4,0%) у КГ, $p>0,05$.

Достовірно частіше виявлялася у вагітних II групи загрози переривання порівняно з КГ - 9 (22,5%) випадків проти 2 (4,0%), $p<0,001$. Частота гестаційної анемії зустрічалась у 1/3 вагітних II групи, що було достовірно вищим, ніж у КГ вагітних - 12 (30,0%) випадків проти 6 (12,0%), $p<0,001$. Набряки вагітних (переважно у III триместрі) виявлялися у вагітних II групи у 4,3 рази частіше, ніж у КГ - 13 (32,5%) випадків проти 4 (8,0%), $p<0,001$.

Діагноз гестаційного діабету було встановлено у поодиноких випадках в II групі у 2 (5,0%) випадках. Хоча, як було зазначено раніше, порушення вуглеводного обміну у вигляді гіперглікемії у вагітних із HCV-інфекцією виявлялися досить часто, що свідчить про гіподіагностику цієї патології акушерами-гінекологами в період вагітності.

Внутрішньопечінковий холестаз вагітних (ВПХВ) діагностували в III триместрі на підставі розвитку вираженого свербіжу шкіри, особливо верхніх і нижніх кінцівок, що супроводжувався порушенням сну і розчісування шкіри. ВПХВ в КГ вагітних не зустрічався проти 5 (12,5%) випадків у вагітних II групи і була достовірно вища ($p=0,005$).

Згідно з даними мал.4.2, у 15 (37,5%) вагітних II групи пологи ускладнилися передчасним розривом плодових оболонок, чого не спостерігалось у групі здорових жінок. Це були переважно передчасні пологи в 36-37 тижнів. Раннє вилиття навколоплідних вод (після початку пологів) та аномалія пологової діяльності (переважно у вигляді первинної слабкості) зустрічалися однаково часто в досліджуваних групах - 3 (7,5%) випадків в II групі проти 1 (2,0%) в КГ, $p>0,05$. Передчасними пологами (до 37 тижнів) вагітність закінчилася у 7 (17,5%) жінок II групи, тоді як у здорових вагітних пологи відбувалися у термін від 38 до 40 тижнів. В одному випадку у вагітної з II групи відбулись передчасні пологи на 34 тижні гестації та інтранатальна загибель плода внаслідок тугого обвивання пуповини.

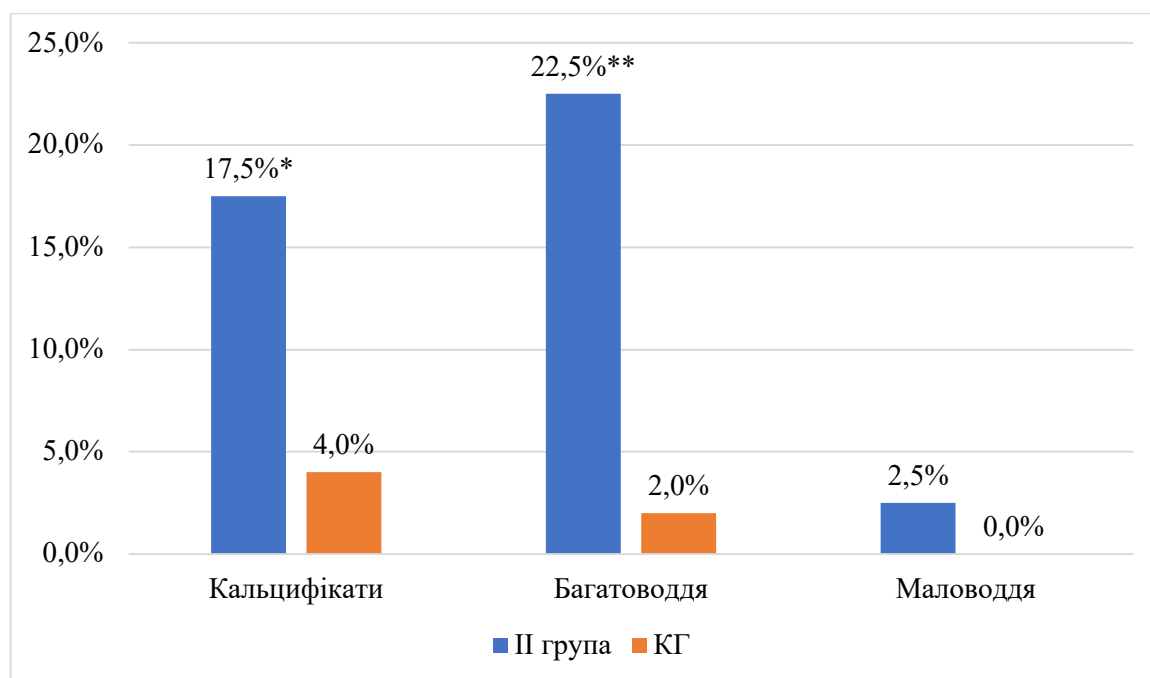


Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,05$); ** - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,001$)

Рис.4.2 Перебіг пологів у обстежених вагітних (%)

Частота дистресу плода у вагітних із II групи за даними КТГ достовірно частіше виявлялася, ніж у КГ - 5 (12,5%) випадків проти 1 (2,0%), $p < 0,001$. Кесарів розтин у всіх вагітних проводився лише за акушерськими показаннями і частота його достовірно вище спостерігалася в II групі - 9 (22,5%) випадків проти 2 (4,0%) у КГ, $p < 0,001$.

Функціональний стан плаценти оцінюється при УЗД. Отримані показники УЗД плаценти у обстежених вагітних наведені на рис. 4.3.

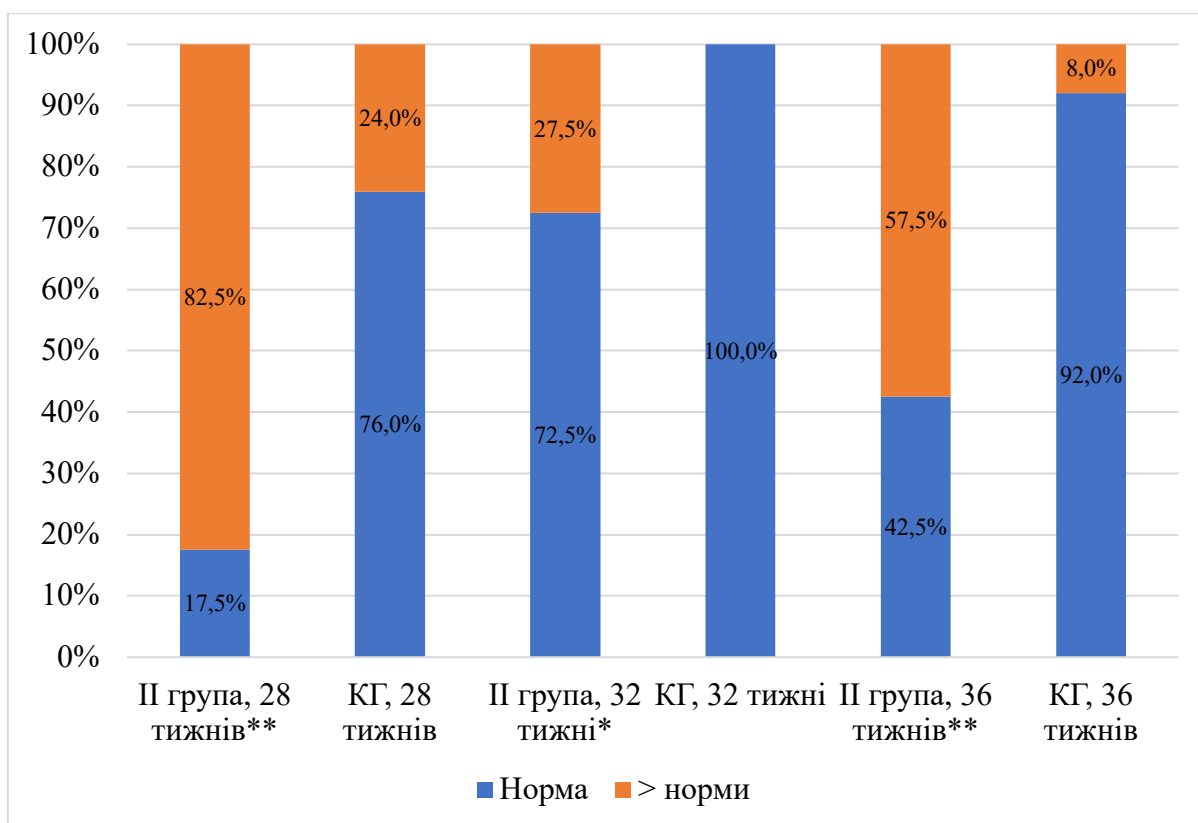


Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,05$); ** - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,001$)

Рис.4.3. Функціональний стан плаценти у обстежених вагітних (%).

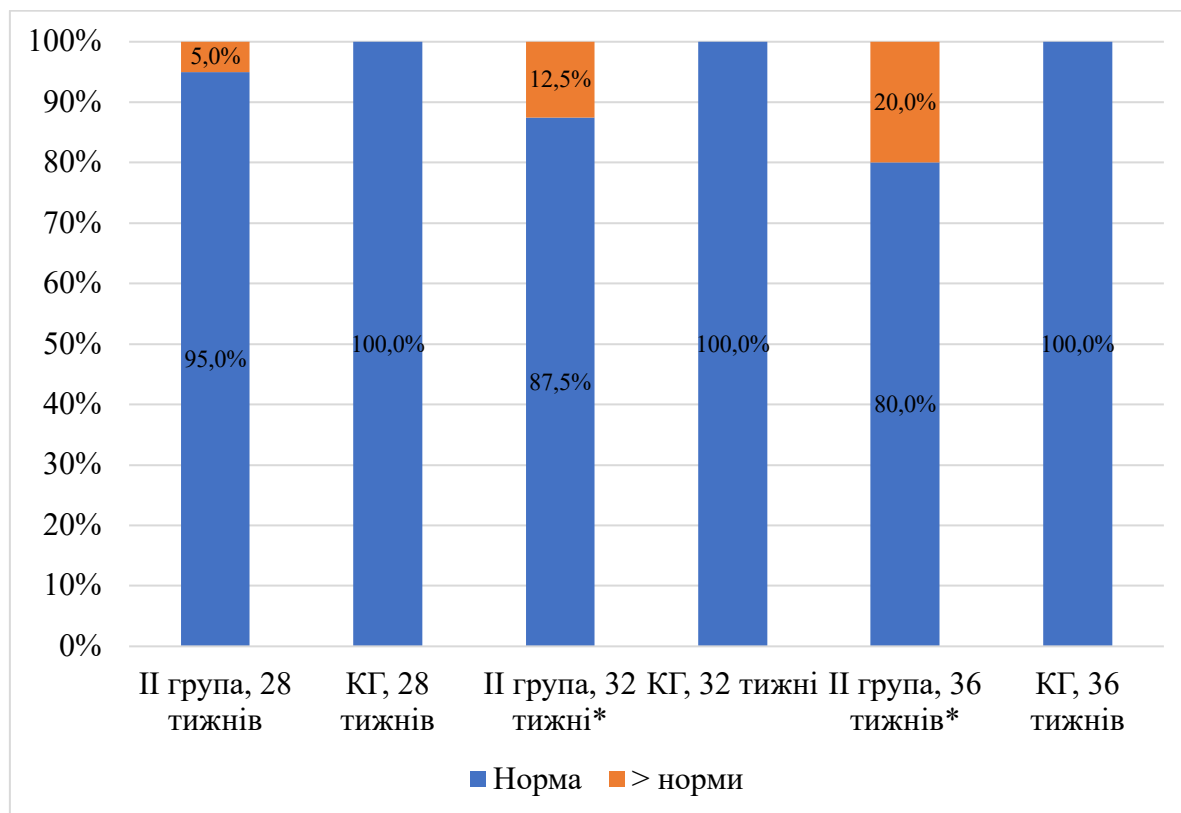
Згідно з даними УЗД плаценти, представленими на мал.4.3, кальцифікати та наявність багатоводдя виявлялися у вагітних II групи достовірно частіше, ніж у КГ - 7 (17,5%) випадків проти 2 (4,0%) та 9 (22,5%) випадків проти 1 (2,0%), $p < 0,001$. Маловоддя зустрічалося лише у поодиноких випадках (1 - 2,5%) і лише у вагітних II групи.

Оцінка рівня некон'югованого естріолу (Е3) у вагітних II групи та плацентарного альфа-1-мікроглобуліну (РАМГ-1) проводилася протягом III триместру – у 28, 32 та 36 тижнів вагітності. Рівень естріолу Е3 та РАМГ-1 у обстежених вагітних представлено на рис.4.4 та рис.4.5.



Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,05$); ** - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,001$)

Рис.4.4. Показники ЕЗ в обстежених вагітних (%)



Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,05$);

Рис.4.5. Показники РАМГ-1 в обстежених вагітних (%).

Протягом III триместру відбувалося підвищення рівня ЕЗ в динаміці як у вагітних II групи, так і у здорових вагітних. Однак середні значення естріолу у всі досліджувані періоди (28, 32 та 36 тижнів) III триместру у вагітних II групи були достовірно вищими, ніж у КГ. Частота підвищення рівня ЕЗ вище допустимих значень також була вірогідно вищою у всі досліджувані періоди, що, очевидно, свідчить про зниження його метаболізму за рахунок порушення функції печінки при HCV-інфекції. Підтвердженням цього є наявність слабких прямих зв'язків рівня АЛТ у II триместрі з рівнем естріолу в 32 тижні ($r_s=0,274$, $p=0,014$) та 36 тижнів ($r_s=0,247$, $p=0,037$, відповідно). Зв'язків між рівнем естріолу та рівнем амінотрансфераз у III триместрі отримано не було. Це можна пояснити тим, що рівень амінотрансферазу у вагітних із HCV-інфекцією до III триместру має тенденцію до нормалізації, а рівень естріолу, навпаки, має тенденцію до підвищення.

Кореляційний аналіз показав наявність у вагітних із HCV-інфекцією прямого зв'язку рівня ЕЗ в 28 тижнів з загрозою переривання вагітності у III триместрі ($\tau=0,29$; $p=0,001$). Підвищення рівня РАМГ-1 вище допустимих значень не відзначалося у КГ вагітних, у той час як у 28 тижнів було виявлено у 2 (5,0%) вагітних II групи ($p=0,572$), а в 32 та 36 тижнів збільшилося до 5 (12,5%) ($p=0,042$) і 8 (20,0%) ($p=0,019$), що було достовірно вище порівняно з КГ.

Крім того, було проведено кореляційний аналіз для виявлення впливу рівня віремії у вагітних із HCV-інфекцією на стан плацентарного комплексу. Рівень вірусного навантаження (ВН) у I триместрі вагітності мав позитивний зв'язок з розвитком багатоводдя ($\tau=0,308$; $p=0,01$), а рівень ВН у III триместрі – позитивний зв'язок із концентрацією РАМГ-1 у 36 тижнів вагітності ($r_s=0,511$ $p=0,001$) та розвитком плацентарної недостатності ($\tau=0,464$; $p=0,042$).

Отримані результати дослідження дозволяють підсумувати, що, мабуть, незважаючи на тенденцію до нормалізації рівня амінотрансфераз протягом вагітності, у вагітних із HCV-інфекцією у III триместрі є все ж таки зниження функціональної активності печінки, відображенням якої є підвищений рівень естріолу. Зазвичай загроза переривання у вагітних поєднується зі зниженням рівня естріолу у сироватці крові [30]. Нами було встановлено, навпаки, прямий зв'язок

рівня естріолу з розвитком загрози переривання вагітності у III триместрі, а також прямий зв'язок рівня естріолу з активністю АЛТ у II триместрі.

Якщо враховувати, що метаболізм естріолу відбувається в печінці, це може свідчити про можливий вплив метаболічної активності печінки на стан плацентарного комплексу. Рівень віремії у вагітних із HCV-інфекцією у I триместрі вагітності мав позитивний кореляційний зв'язок з розвитком багатоводдя, а у III триместрі – позитивний зв'язок із концентрацією РАМГ-1 у 36 тижнів вагітності та розвитком плацентарної недостатності. Підвищення рівня РАМГ-1 може свідчити про неблагополуччя стану плода при HCV-інфекції. Це є підтвердженням впливу вірусів гепатиту С протягом вагітності, ймовірно, за рахунок імунних взаємодій. На користь цього припущення свідчать також виявлені прямі взаємозв'язки рівня вірусного навантаження та прозапальних цитокінів, які, як відомо, можуть призвести до посилення синтезу простагландинів та викликати загрозу переривання вагітності, та до передчасних пологів.

Особливості перебігу вагітності, пологів та стану плаценти у жінок із HCV-інфекцією характеризуються високою частотою раннього токсикозу, загрози переривання, набряків вагітних, прееклампсії, гестаційної анемії, плацентарної недостатності, внутрішньопечінкового холестазу вагітних. Період пологів у них супроводжувався підвищенням частоти передчасного розриву плодових оболонок та передчасних пологів. Перебіг вагітності у жінок із HCV-інфекцією характеризувалися порушенням функціонального стану плаценти, що супроводжується багатоводдям, кальцинатами, дистресом плода, затримкою розвитку плода, підвищеним рівнем некон'югованого естріолу та плацентарного альфа-1 мікроглобуліну.

В таблиці 4.1 представлені показники, які характеризують стан новонароджених.

Згідно з отриманими результатами у дітей II групи фізичні параметри, а саме маса тіла та довжина тіла, оцінка по шкалі Апгар при народженні були достовірно нижче ($p < 0,001$). Оцінка < 7 балів по Апгар була достовірно частіше у II групі і складала 6 (15,0%) випадках проти 2 (4,0%) випадків в КГ відповідно ($p < 0,001$).

Також в II групі кон'югаційна жовтяниця була достовірно вище і складала 7 (17,5%) випадків проти 2 (4,0%) випадків в КГ відповідно ($\chi^2=7,97$; $p=0,005$).

Таблиця 4.1

Стан новонароджених дітей від обстежених жінок

Показник	II група (n=40)	КГ (n=50)	P
Маса тіла, г	3400	3533	0,001
M	3360-3453	3460-3607	
95% ДІ SD	400	294	
Me (Q1-Q3)	3430 (3250-3560)	3550 (3443-3700)	
Min; Max	1500; 4670	2390; 4430	
Довжина тіла, см	53,1	54,7	<0,001
M	52,8-53,4	54,2-55,2	
95% ДІ SD	2,83	2,02	
Me (Q1-Q3)	53 (52-55)	54,5 (54-56)	
Min; Max	34; 60	49; 59	
Оцінка за шкалою	8,09	8,58	<0,001
Апгар, бали	7,97-8,21	8,43-8,73	
M	1,04	0,61	
95% ДІ SD	8,0 (8,0-9,0)	9,0 (8,0-9,0)	
Me (Q1-Q3)	0; 10	7; 10	
Min; Max			

Кореляційний аналіз виявив, що оцінка за шкалою Апгар має позитивні зв'язки середньої сили з довжиною тіла ($\tau=0,266$; $p<0,001$), а розвиток кон'югаційної жовтяниці в новонароджених має середні негативні кореляційні зв'язки з такими фізичними параметрами при народженні, як маса тіла ($\tau=-0,302$; $p<0,001$) і довжина тіла ($\tau=-0,306$; $p<0,001$), а також з оцінкою за шкалою Апгар ($\tau=-0,302$; $p<0,001$) і терміном гестації при народженні ($\tau=-0,249$; $p<0,001$).

За результатами оцінки факторів, які могли б вплинути на фізичні та клінічні

параметри у новонароджених II групи, не встановлено впливу таких факторів, як вік матері, паритет вагітності та пологів, наявність абортів в анамнезі, вживання психоактивних речовин в анамнезі, паління.

В таблиці 4.2 представлено кореляційну залежність стану новонароджених від ускладнень при вагітності та в пологах.

Таблиця 4.2

Кореляційний аналіз фізичних параметрів новонароджених з ускладненнями вагітності у II групі

Ускладнення вагітності	Маса ≤ 3100 г, ВШ (95% ДІ), p	Довжина $\leq 49,8$ см, ВШ (95% ДІ), p
Ранній токсикоз	2,31 (0,98-5,44) p=0,052	4,22 (1,44-2,34) p=0,005
Внутрішньопечінковий холестаз вагітних	1,80 (0,81-3,97) p=0,145	0,90 (0,20-3,98) p=0,887
Гестаційна анемія	1,96 (1,12-3,43) p=0,017	2,19 (0,93-5,19) p=0,068
Прееклампсія	2,04 (1,01-4,09) p=0,042	1,91 (0,67-5,40) p=0,217
Загроза переривання вагітності	2,65 (1,43-4,92) p=0,001	4,63 (1,92-11,13) p<0,001
Плацентарна недостатність	2,25 (1,21-4,18) p=0,009	3,36 (1,38-8,17) p=0,005

Маса плода < 3100 г, довжина тіла $< 49,8$ см є зниженням фізичних параметрів, що відповідно до центильних таблиць відповідає < 25 центиля.

Згідно з отриманими даними, при кореляційному аналізі ми спостерігаємо вплив раннього токсикозу на довжину тіла, прееклампсії, гестаційної анемії на масу тіла, плацентарної недостатності, загрози передчасних пологів на масу та довжину тіла. Також є слабкий негативний зв'язок рівня PAMG-1 перед розродженням з

масою ($r_s=-0,232$; $p=0,038$) та довжиною тіла новонароджених ($r_s=0,332$; $p=0,008$). Як ми знаємо рівень PAMG-1 є раннім прогностичним маркером ПН та синдрому ЗРП.

Кореляційний зв'язок ускладнень вагітності та пологів на перебіг раннього неонатального періоду представлено в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Кореляційний аналіз ускладнень вагітності в II групи з клінічними параметрами новонароджених

Ускладнення вагітності	Зниження оцінки за шкалою Апгар при народженні, ВШ (95% ДІ), p	Кон'югаційна жовтяниця, ВШ (95% ДІ), p
Внутрішньопечінковий холестаз вагітних	0,62 (0,14-2,68), p=0,516	1,65 (0,79-3,43), p=0,180
Ранній токсикоз	0,90 (0,21-3,98), p=0,891	1,96 (0,87-4,45), p=0,101
Гестаційна анемія	1,19 (0,55-2,56), p=0,656	1,92(1,17-3,19), p=0,01
Прееклампсія	0,80 (0,23-2,73), p=0,716	1,28 (0,64-2,57), p=0,488
Загроза переривання вагітності	1,58 (0,94-2,66), p=0,081	1,89 (1,04-3,42), p=0,034
Плацентарна недостатність	1,38 (0,57-3,33), p=0,471	1,09 (0,58-2,04), p=0,786
Патологічний перебіг пологів	0,79 (0,23-2,73), p=0,720	1,79 (0,92-3,50), p=0,085
Передчасний розрив плодових оболонок	3,35 (1,27-8,87), p=0,01	8,32 (3,89-17,58), p<0,001

Передчасні пологи	7,62 (3,23-17,98), p<0,001	29,06 (11,41-74,03), p<0,001
Кесарів розтин	0,80 (0,29-2,17), p=0,657	0,70 (0,36-1,34), p=0,275

Згідно з отриманими даними ми спостерігаємо кореляційний зв'язок зниження оцінки по Апгар з передчасними пологами, передчасним розривом плодових оболонок; дуже виражений зв'язок між розвитком кон'югаційної жовтяниці з анемією, загрозою переривання вагітності, сильний зв'язок із передчасним розривом плодових оболонок і передчасними пологами.

Висновки

Стан дітей, народжених від матерів із HCV-інфекцією, характеризується достовірним зниженням маси та довжини тіла ($p<0,001$), оцінки по шкалі Апгар ($p<0,001$); достовірно вищою частотою розвитку кон'югаційної жовтяниці 7 (17,5%) ($\chi^2=7,97$; $p=0,005$), гострого гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС 8 (16,6%) ($p<0,001$)

Показники стану новонародженого та перебіг раннього неонатального періоду мають кореляційний зв'язок з ускладненнями вагітності, а саме: зниження оцінки по Апгар з передчасними пологами, передчасним розривом плодових оболонок; дуже виражений зв'язок між розвитком кон'югаційної жовтяниці з анемією, загрозою переривання вагітності, сильний зв'язок із передчасним розривом плодових оболонок і передчасними пологами; слабкий негативний зв'язок рівня PAMG-1 перед розродженням з масою ($r_s=-0,232$; $p=0,038$) та довжиною тіла новонароджених ($r_s=0,332$; $p=0,008$).

4.2 Пренатальна діагностика стану фетоплацентарного комплексу у вагітних із HCV-інфекцією.

Існують підтвердження про несприятливий вплив HCV - інфекції на структуру і функції плаценти. У вагітних, крім патологічного процесу в гепатобіліарній системі, відзначаються порушення функції плаценти, зокрема її патологію, зумовлену морфологічними і функціональними змінами (порушенням

мікроциркуляції та згортальної системи крові). Внаслідок порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів плаценти частими ускладненнями вагітності та пологів у HCV-інфікованих жінок є ранні гестози, загроза переривання, внутрішньоутробна гіпоксія плода, самовільні викидні в різні терміни гестації, передчасні пологи, первинна слабкість пологової діяльності, анемія вагітних, синдром затримки розвитку та гіпотрофія плода [8, 12-16].

Плацента є найважливішим органом під час вагітності для надійного внутрішньоутробного росту та розвитку плода, і не секрет, що провідним чинником ризику перинатальної захворюваності та смертності є плацентарна недостатність (ПН) [17]. Встановлення особливостей впливу різних чинників на розвиток ПН дозволяє науково прогнозувати її розвиток і формувати групи вагітних з ризиком розвитку ПН на ранніх термінах гестації. Ряд науковців виявили, що HCV – інфекція може інфікувати трофобласти, культивовані *in vitro*, і різко змінювати ультраструктуру клітин, що може призвести до плацентарної недостатності [17-19].

Раннє виявлення маркерів і створення моделей прогнозування, що асоціюються з функціональною недостатністю фетоплацентарного комплексу (ФПК) і ускладненнями індукованої вагітності, дозволяють їх вчасно діагностувати і провести своєчасну коригуючу терапію. Ультразвукові, доплерометричні та біохімічні показники у поєднанні з даними акушерсько-гінекологічного анамнезу, аналізом соматичного статусу і перебігу вагітності дозволяють прогнозувати ризик розвитку ПН на ранніх термінах гестації [19].

Раннє виявлення біохімічних маркерів, що асоціюються з ПН, ультразвукові, доплерометричні та інші показники у поєднанні з даними акушерсько-гінекологічного анамнезу, аналізом соматичного статусу і перебігу вагітності дозволяють прогнозувати ризик розвитку ПН на ранніх термінах гестації, провести своєчасну коригуючу терапію.

Нами був проведений комплексний методологічний підхід для вивчення особливостей стану системи мати-плацента-плід у досліджуваних вагітних. Ми використовували сучасні інформативні методи для оцінки функції ФПК. Терміни обстеження: 11-12 тижнів, 18-20 тижнів, 29-32 тижня та 38-40 тижнів гестації,

Обстеження включало оцінку ступеня порушення в ФПК в ці терміни вагітності.

Отримані дані фетометрії в 11-12 тижнів та в 18-20 тижнів вагітності показали відсутність достовірної різниці між групами ($p>0,05$). Що стосується стану плаценти при УЗД в II групі вагітних у 3 (7,5%) випадках ми спостерігали патологічні явища: гіперехогенні включення, гіпертрофію або гіпотрофію плаценти, патологію міометрія в зоні плацентації. У 37 (92,5%) випадках був нормальний стан плаценти, проти 50 (100,0%) в КГ відповідно, $p<0,05$.

Достовірних відмінностей між групами дослідження в 18-20 тижнів ми не спостерігали ($p>0,05$), це стосується ступеня зрілості та товщини плаценти ($22,84\pm0,61$ мм в КГ проти $23,21\pm0,54$ мм. в II групі, $p>0,05$). У II триместрі вагітності частота багатоводдя в II групі була 5 (12,5%) випадків, маловоддя 2 (5,0%) випадки. В КГ зміни об'єму навколоплодових вод не мали місце.

Дослідження гормональної функції плаценти (рівень гормонів) є маркером порушення функціонального стану ФПК.

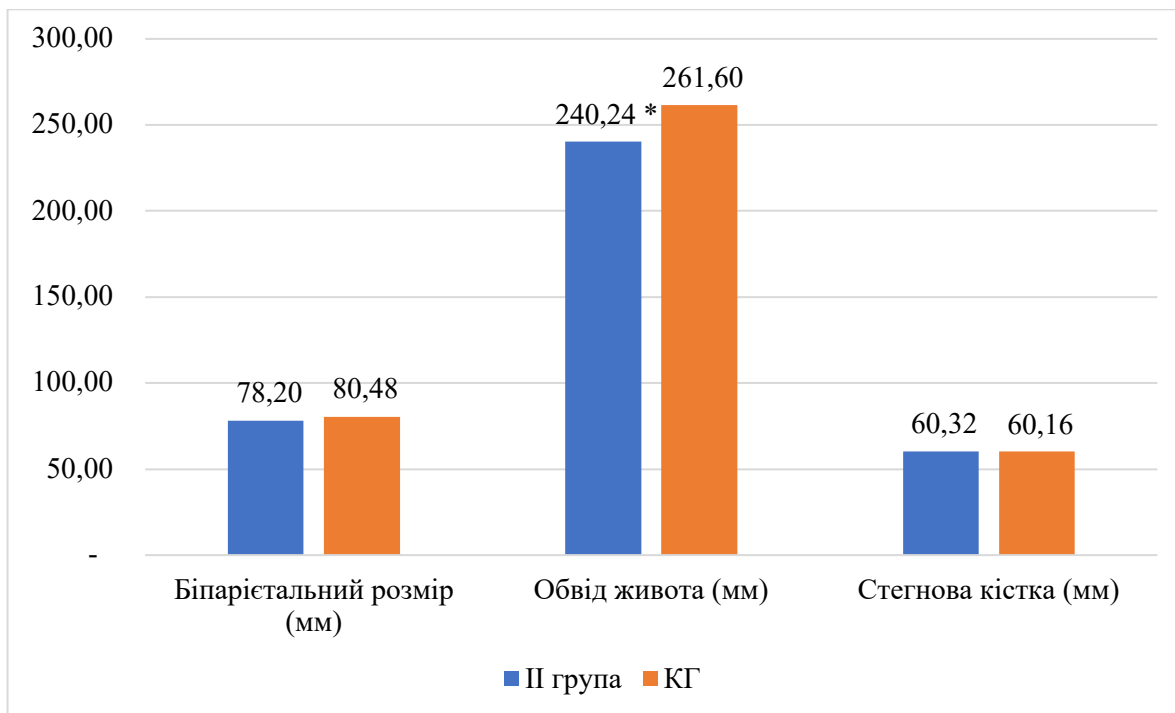
Наші дослідження в 18 тижнів вагітності, показали достовірне зниження рівня ПГ у вагітних II групи ($159,3\pm14,6$ нмоль/л проти $205,4\pm4,8$ нмоль/л відповідно, $p<0,05$), ХГЛ ($39,2\pm4,6$ мМЕ/мл проти $52,8\pm5,3$ мМЕ/мл), Е2 ($26,3\pm2,7$ нмоль/л) проти $33,7\pm1,4$ нмоль/л, $p<0,05$), що призвело до достовірного збільшення частоти загрози переривання вагітності в цій групі. Рівень ПЛ в ці терміни вагітності був однаковий в досліджуваних групах - $80,9\pm13,2$ нмоль/л проти $79,5\pm7,1$ нмоль/л, ($p>0,05$).

Проведене гормональне дослідження підтверджує думку багатьох науковців, що фізіологічний гестаційний процес характеризується прогресивним синтезом всіх плацентарних гормонів. У вагітних із ВГС ми спостерігаємо навпаки – достовірне зниження синтезу всіх гормонів, що дає нам можливість говорити про те, що ці вагітні складають групу високого акушерського та перинатального ризику щодо розвитку ранньої ПН, невиношування.

Характеризуючи загальний стан ФПК у вагітних II групи в 18-20 тижнів вагітності треба відмітити, що задовільний стан був у 36 (90,0%) випадках, компенсовані розлади в ФПК склали 3 (7,5%) випадки, а субкомпенсовані – 1 (2,5%)

випадок.

УЗД в 29-32 тижні продемонструвало, що фетометричні дані достовірно відрізнялися в групах дослідження тільки по об'єму живота: $240,24 \pm 3,03$ мм в II групі вагітних проти $261,60 \pm 3,24$ мм в КГ відповідно, (рис.4.6), $p < 0,05$.

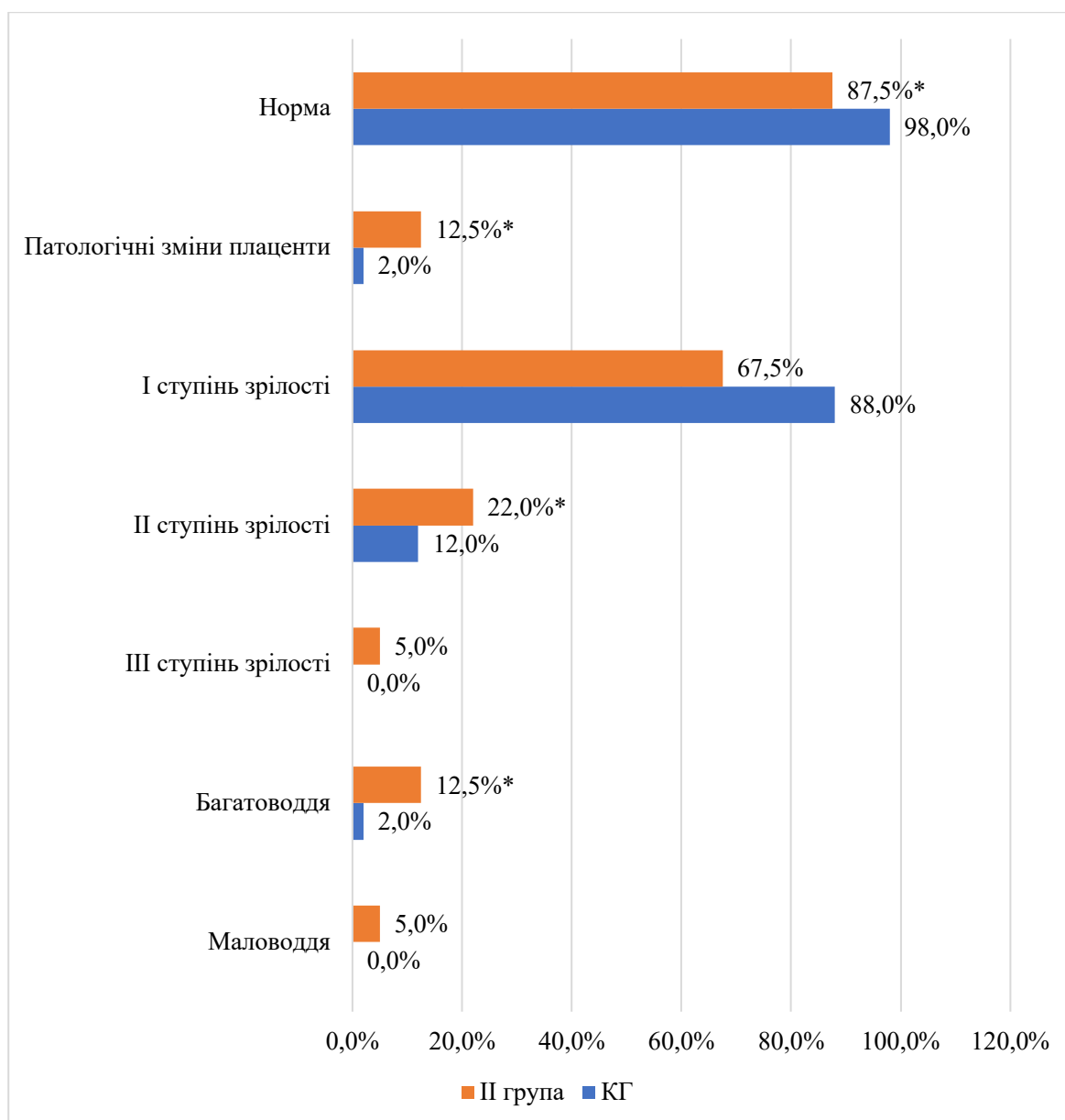


Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,05$);

Рис. 4.6 Фетометрія на 29-32 тижні у обстежених вагітних (мм).

Згідно з даними біофізичного профілю плода, проведеного в ці ж терміни гестації, в II групі вагітних було діагностовано 2 (5,0%) випадки синдрому ЗРП, 4 (10,0%) випадки порушення дихальних рухів плода та його рухової активності.

Дані УЗД після 29 тижня вагітності характеризуються достовірним збільшенням порушення функціонального стану плаценти у пацієнток II групи - 5 (12,5%) випадків проти 1 (2,0%) випадка в КГ, $p < 0,05$, (рис.4.7).



Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,05$)

Рис.4.7 Дані УЗД на 29-32 тижні у обстежених вагітних (%).

II ступінь зрілості плаценти характерна для 22,0% вагітних II групи, що достовірно більше чим в КГ – 12,0% вагітних, $p < 0,05$. Що стосується такого показника як товщина плаценти, то вона $32,67 \pm 1,16$ мм в II групі проти $31,40 \pm 0,55$ мм в КГ і була не достовірною ($p > 0,05$). Багатоводдя спостерігалось 16 (12,5%) випадках в II групі проти 1 (2,0%) випадку в КГ відповідно ($p < 0,05$).

В ці терміни вагітності (29-30 тижнів) у пацієнток II групи було діагностовано 7 випадків розвитку плацентарної недостатності, що склало 17,5% випадків. Структура плацентарної недостатності представлена на мал.4.8.: компенсована ПН

склала 4 (57,1%) випадки; субкомпенсована ПН - 2 (28,6%) випадки та 1 (14,3%) випадок - декомпенсована ПН.

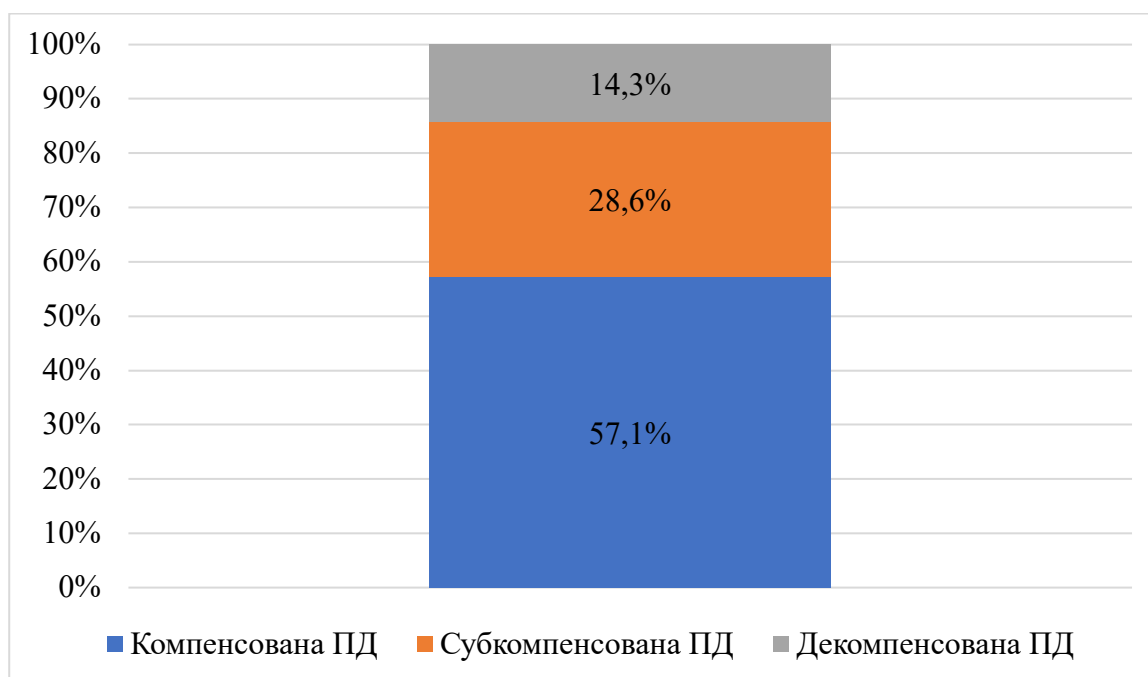
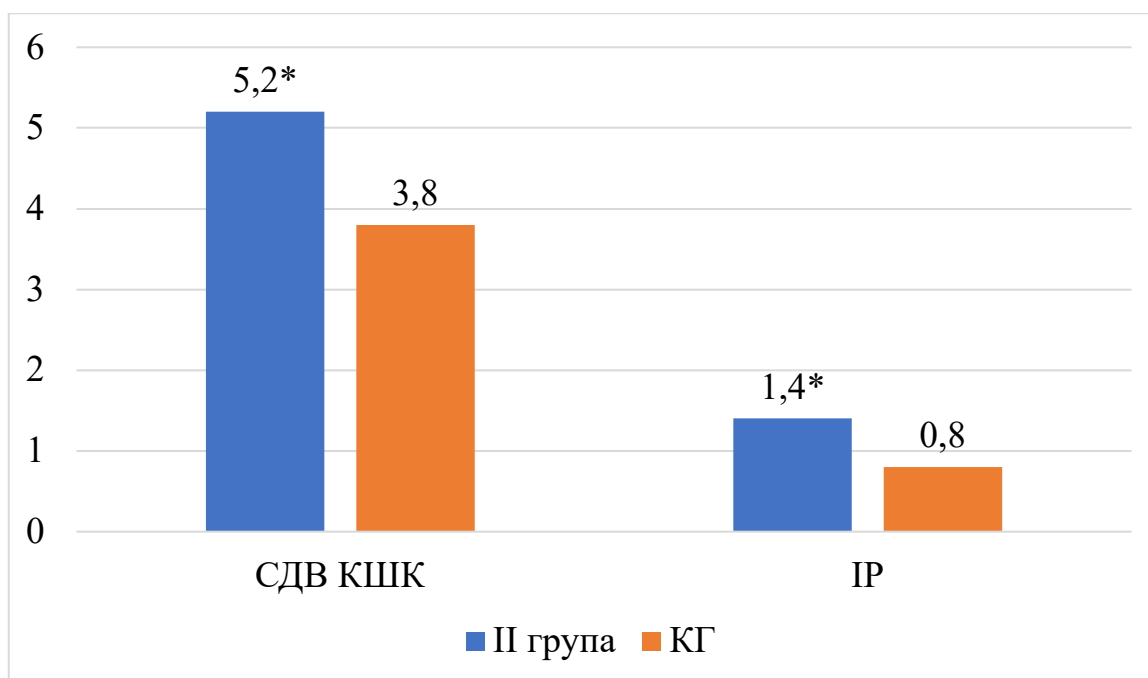


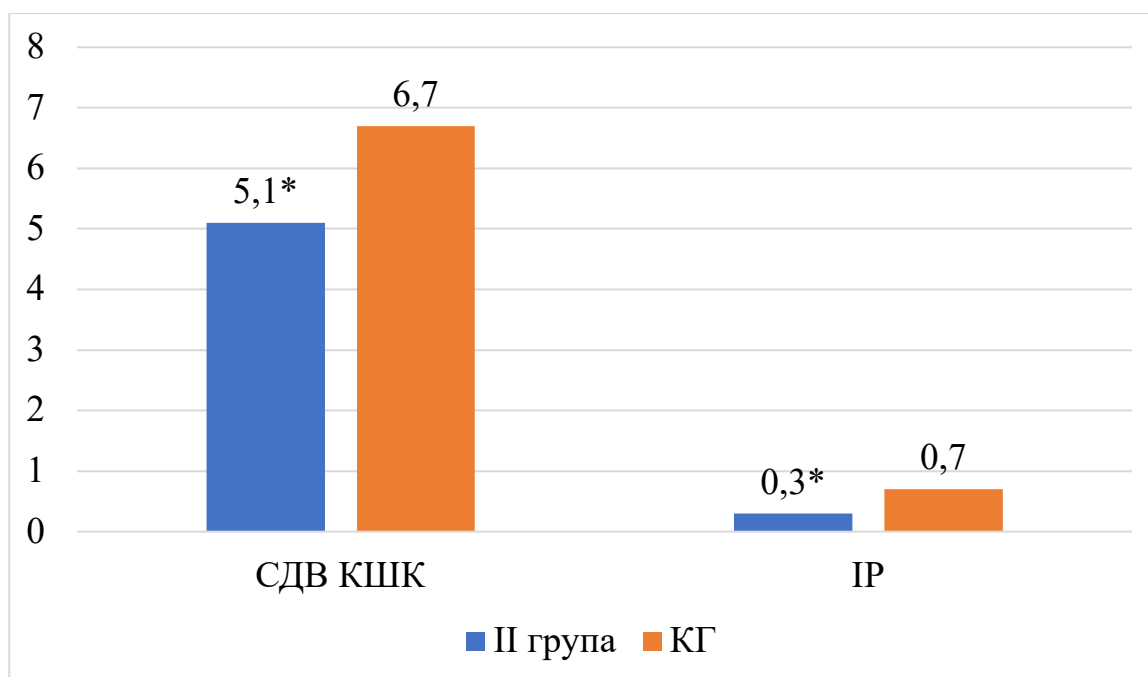
Рис. 4.8 Структура ПД у вагітних II групи в 29-32 тижнів n=7 (%).

Доплерометричні дослідження в 29-32 тижні вагітності продемонстрували посилення кровотоку: систоло-діастолічне відношення кривих швидкості кровотоку (СДВ КШК) в артерії пуповини (АП) з $3,8 \pm 0,07$ в КГ до $5,2 \pm 0,2$ в II групі вагітних, індекс резистентності (ІР) – з $0,8 \pm 0,5$ в КГ до $1,4 \pm 0,1$ в II вагітних; $p < 0,05$) і в маткових артеріях (МА) – з $1,8 \pm 0,1$ в КГ до $2,3 \pm 0,1$ в II вагітних, ІР з $0,4 \pm 0,01$ в КГ до $0,8 \pm 0,01$ в II вагітних; $p < 0,05$) на фоні зниження кровотоку в середньомозковій артерії (СМА) плода з $6,7 \pm 0,05$ в КГ до $5,1 \pm 0,2$ в II вагітних і ІР – з $0,7 \pm 0,05$ в КГ до $0,3 \pm 0,02$ в II вагітних; $p < 0,05$) (рис.4.9, рис. 4.10, рис. 4.11).



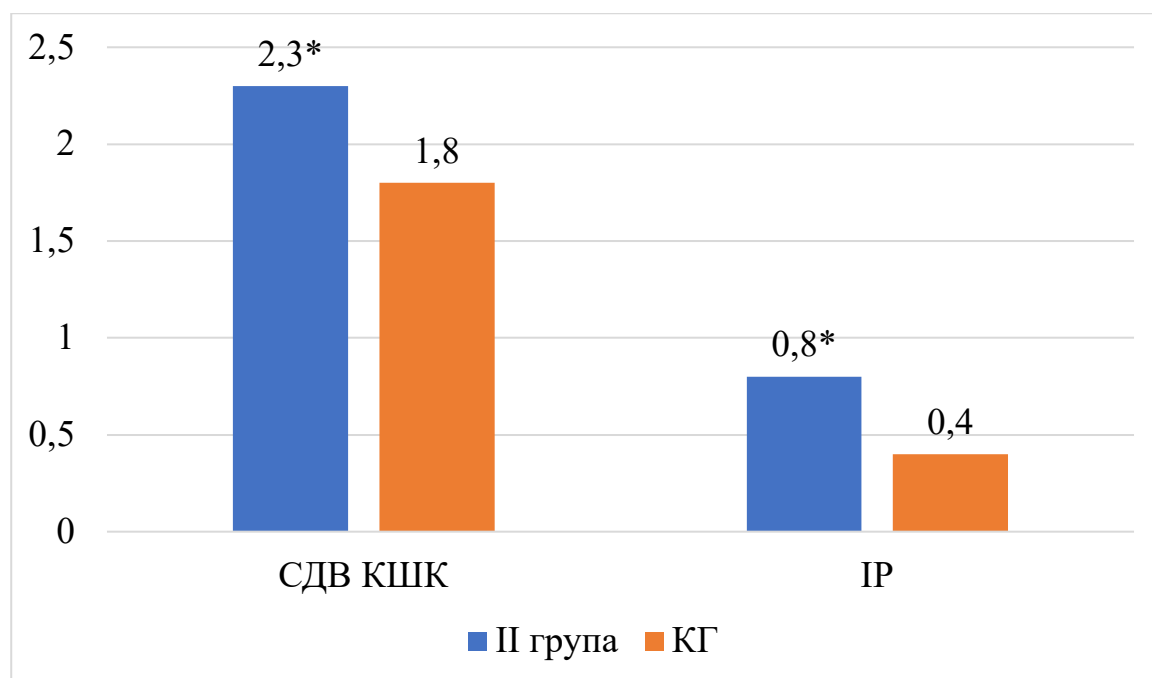
Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,05$)

Рис. 4.9 Кровообіг в АП у 29-32 тижні у обстежених вагітних (ум.од.)



Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,05$)

Рис.4.10 Кровообіг в СМА у 29-32 тижні у обстежених вагітних (ум.од.)



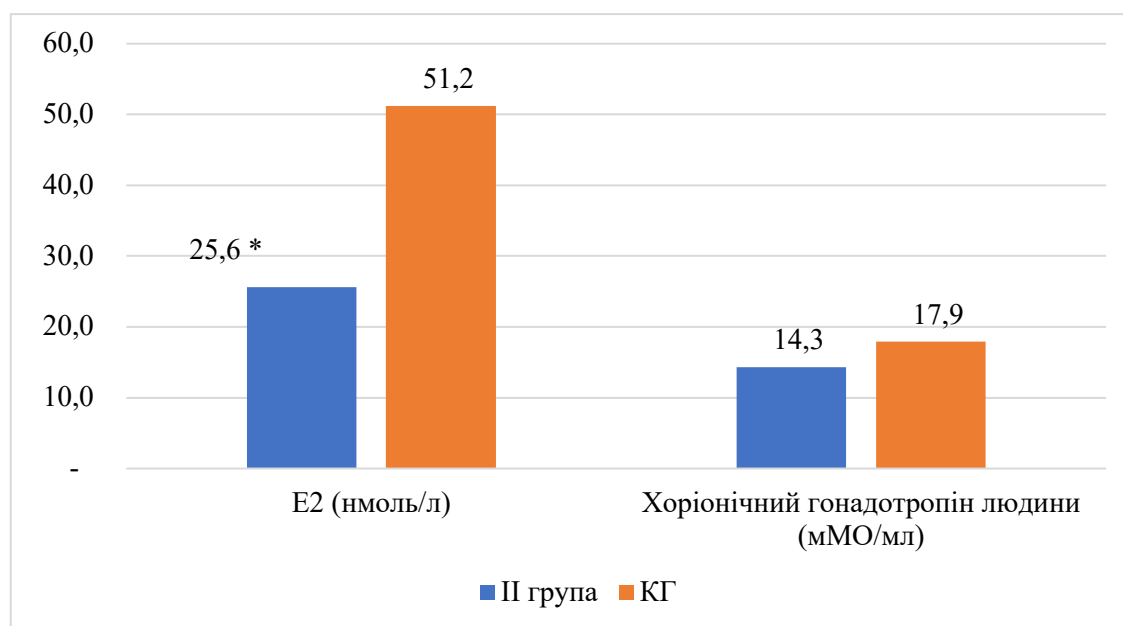
Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,05$)

Рис.4.11 Кровообіг в маткових артеріях у 29-32 тижні у обстежених вагітних (ум.од.)

Зміни в гормональній функції плаценти на 29-32 тижні гестації були наступні: рівень ПГ у II групі був достовірно нижче - $410,5 \pm 39,3$ нмоль/л проти $578,2 \pm 26,5$ нмоль/л в КГ відповідно, ($p < 0,05$), що клінічно проявлялося достовірним збільшенням частоти загрози передчасних пологів в II групі пацієнток.

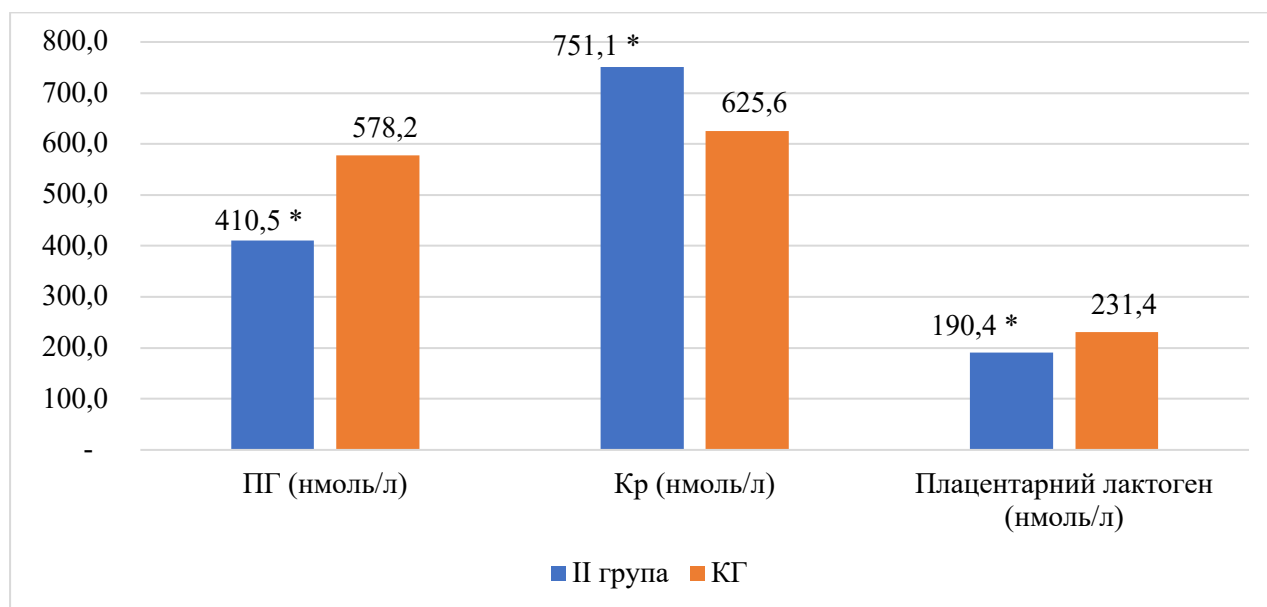
В ці терміни дослідження рівень Е2 був достовірно нижче у II групі вагітних - $25,6 \pm 1,3$ нмоль/л, проти $51,2 \pm 0,7$ нмоль/л ($p < 0,05$). Також тенденція стосується і рівня ПЛ - $190,4\%$ нмоль/л проти $231,4\%$ нмоль/л ($p < 0,05$), а от рівень Кр був достовірне вище - $751,1 \pm 18,6$ нмоль/л в II групі проти $625,6 \pm 18,4$ нмоль/л в КГ відповідно, ($p < 0,05$). Що є підтвердженням нашої думки про зростання гормональної недостатності плаценти, які призводять до значних порушень в ФПК, які клінічно проявлялись в ці терміни вагітності збільшенням частоти синдрому ЗРП, порушень дихальної та рухової активності плода по даним БПП, ознак передчасного старіння плаценти, об'єму навколоплодових вод, гемодинаміки в системі мати-плацента-плід. Саме в ці терміни вагітності, для попередження виникнення подальших ускладнень, потрібно проводи сучасні корекційні терапевтичні заходи.

На рис.4.12 та 4.13 представлені результати дослідження гормональної функції плаценти в 29-30 тижнів вагітності.



Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,05$)

Рис. 4.12 Динаміка рівня Е2 та ХГЛ в 29-32 тижні вагітності у обстежених вагітних.



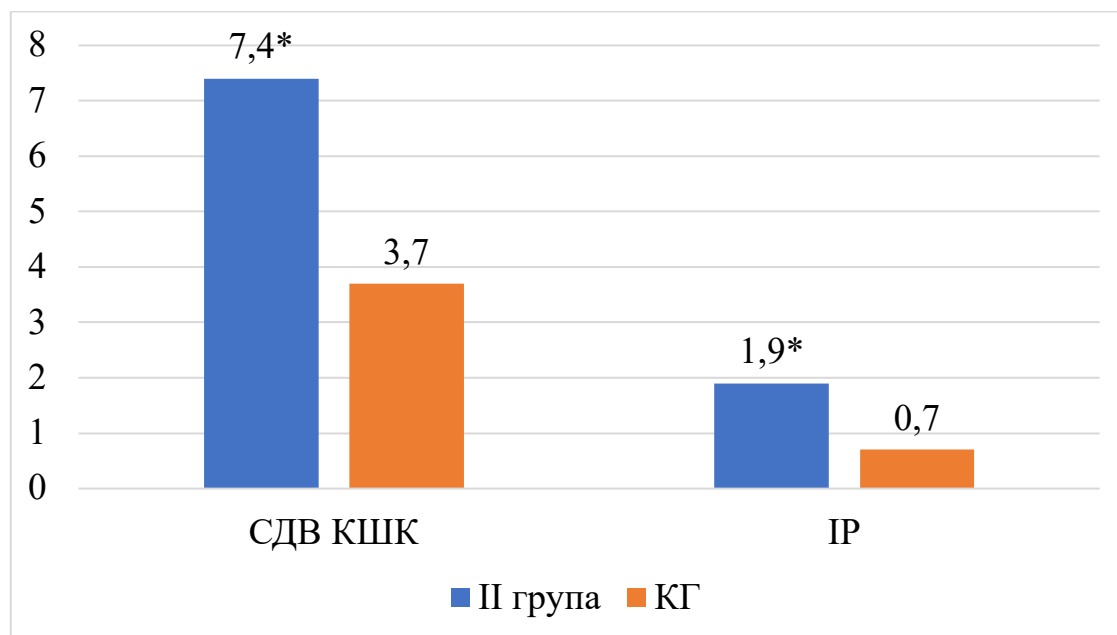
Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,05$)

Рис.4.13 Динаміка рівня ПГ, КР, ПЛ у 29-32 тижнів у обстежених вагітних (нмоль/л).

Передчасними пологами (до 37 тижнів) вагітність закінчилася у 7 (17,5%) вагітних II групи, тоді як у здорових вагітних в КГ, пологи відбувалися у термін від 38 до 40 тижнів. В одному випадку у вагітної з II групи відбулись передчасні пологи на 34 тижні гестації та інтранатальна загибель плода внаслідок тугого обвивання пуповини.

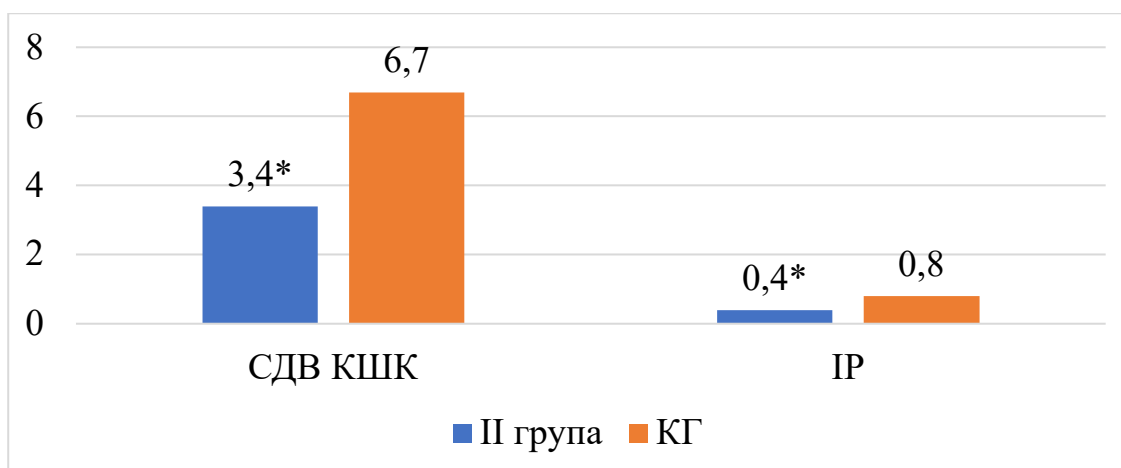
Згідно з даними УЗД плаценти на 38-40 тижні вагітності у обстежених вагітних, патологічні зміни в плаценті спостерігалися достовірно більше у вагітних II групи – 7 (21,2%) випадків проти 2 (4,0%) в КГ вагітних, $p < 0,05$, а наявність багатоводдя виявлялися також у вагітних II групи достовірно частіше, ніж у вагітних КГ- 9 (27,3%) випадків проти 1 (2,0%), $p < 0,001$. Маловоддя зустрічалося лише у поодиноких випадках 1 (3,0%) і лише у вагітних II групи.

Перед розродженням, в терміни 38-40 тижнів вагітності, ми спостерігали збільшення частоти порушення кровообігу в ФПК, при цьому достовірність мала тенденцію до зниження коефіцієнта r у 29-30 тижнів ($p < 0,05$) проти ($p < 0,001$) в 38-40 тижнів. Характеристика кровообігу в системі мати-плацента-плід представлено на рис. 4.14, рис.4.15, рис.4.16.



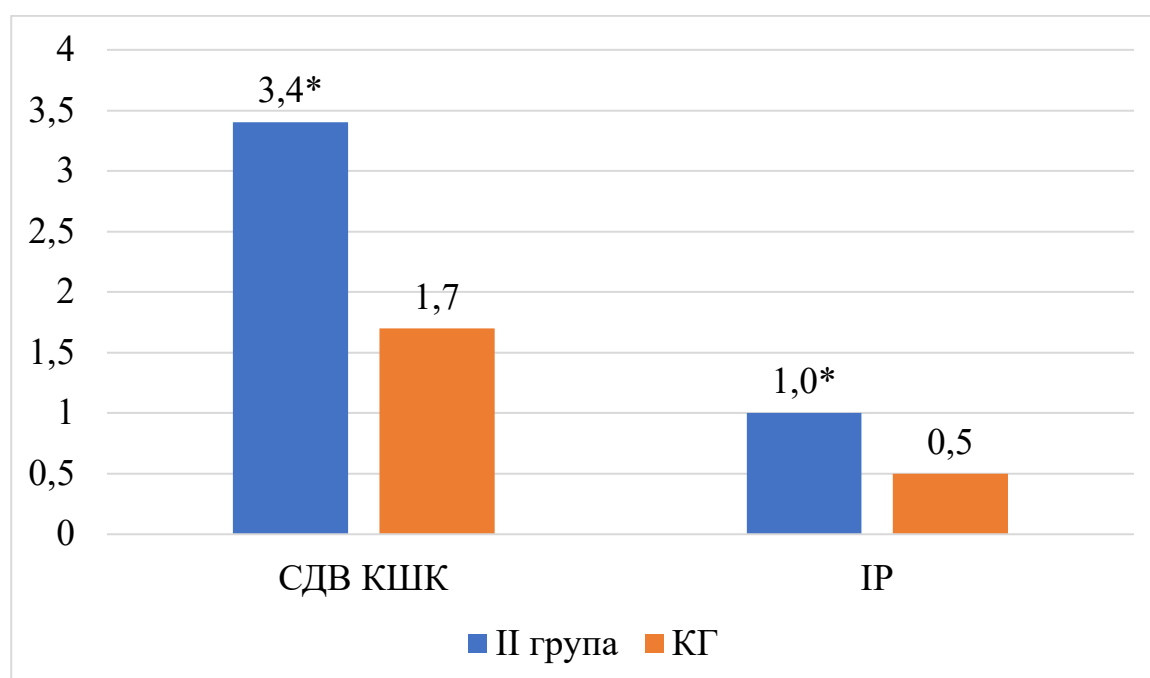
Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,001$)

Рис.4.14 Кровотік в АП у 38-40 тижнів у обстежених вагітних



Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,01$)

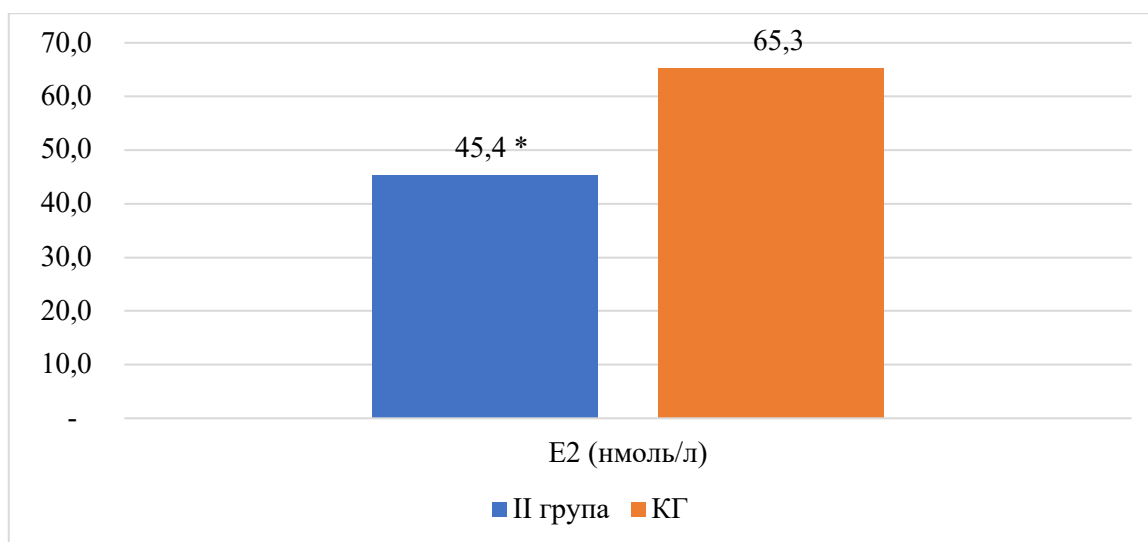
Рис.4.15 Кровотік в СМА у 38-40 тижнів у обстежених вагітних



Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,01$)

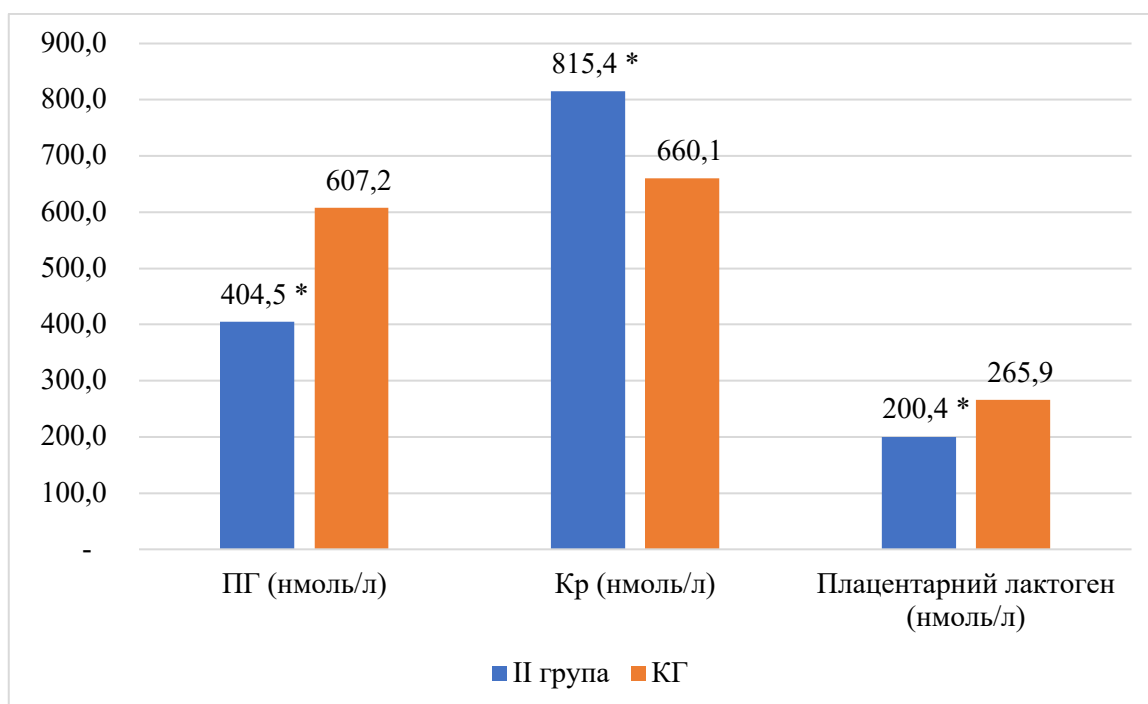
Рис.4.16 Кровотік в МА у 38-40 тижнів у обстежених вагітних

Ендокринологічні порушення також змінилися: зменшився рівень Е2 (до $45,4 \pm 1,9$ нмоль/л проти $65,3 \pm 0,6$ нмоль/л в КГ; $p < 0,05$), ПГ (до $404,5 \pm 11,6$ нмоль/л проти $607,2 \pm 16,3$ нмоль/л в КГ; $p < 0,05$) і ПЛ (до $200,4 \pm 12,4$ нмоль/л проти $265,9 \pm 18,8$ нмоль/л) і збільшився вміст Кр (до $815,4 \pm 16,7$ нмоль/л проти $660,1 \pm 14,6$ нмоль/л в КГ; $p < 0,01$) (рис.4.17, рис.4.18).



Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,01$)

Рис.4.17 Рівень естрадіолу у 38-40 тижнів (нмоль/л)



Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,01$)

Рис.4.18 Рівень прогестерону, кортизолу та плацентарного лактогену 38-40 тижнів (нмоль/л)

При загальній оцінці стану ФПК в 38-40 тижнів компенсовані ехографічні зміни ФПК зустрічалися в 5 (38,4%) випадках; субкомпенсовані - 6 (46,2%) та декомпенсовані - відповідно в 2 (15,4%) випадках (рис.4.19).

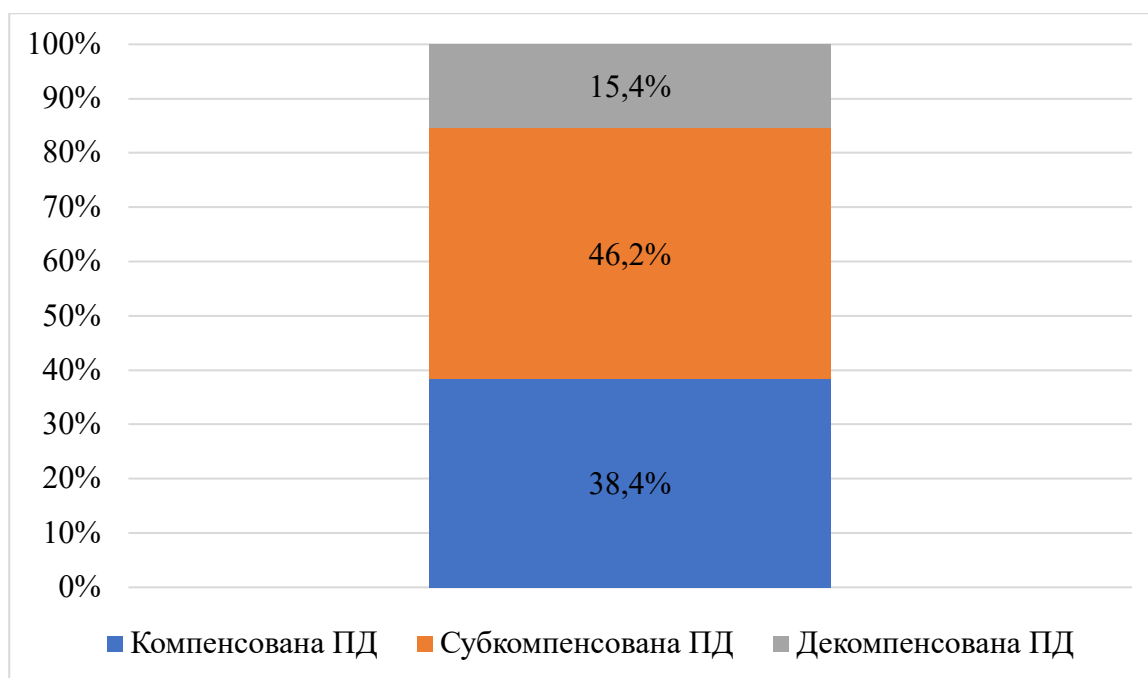


Рис. 4.19. Структура плацентарної недостатності у 38-40 тижнів у вагітних II групи, n=13 (%).

Перед розродженням характерними особливостями порушення функціонального стану ФПК у вагітних із HCV -інфекцією, є наступні ознаки: передчасне дозрівання плаценти, багатоводдя, компенсаторні та субкомпенсаторні порушення ендокринної функції плаценти (рівень ПГ менше в 1,5 рази, ПЛ в 1,3 рази, рівень Кр більше в 1,2 рази, $p < 0,01\%$) на тлі порушень кровообігу в системі мати-плацента-плід (посилення кровотоку в АП та МА 2 рази, зниження в 2 рази в СМА плода), що в свою чергу призводить до порушення внутрішньоутробного стану плоду, яке проявляється зростанням частоти синдрому ЗРП, дистресу плоду, асфіксії при народженні.

Особливості функціонального стану ФПК у вагітних із HCV-інфекцією перед розродженням характеризуються порушенням плодової гемодинаміки - підвищення індексу резистентності (ІР) в маткових артеріях до $1,9 \pm 0,1$ та артерії пуповини до $3,4 \pm 0,3$, що є ознаками порушень компенсаторних можливостей в системі мати-плацента-плід. Дисгормональні порушення плаценти характеризувалося достовірним зменшенням рівня Е2 до $45,4 \pm 1,9$ нмоль/л; ПЛ до $200,4 \pm 12,5$ нмоль/л; ПГ до $404,5 \pm 12,6$ нмоль/л та збільшення вмісту Кр до $815,4 \pm 14,5$ нмоль/л, підвищенням рівня некон'югованого естріолу та плацентарного альфа-1 мікроглобуліну; ($p < 0,05$).

Для підтвердження патоморфологічних та гістологічних змін посліду у вагітних із НСV інфекцією та їх впливу на плід і на процеси внутрішньоутробного інфікування ми провели патоморфологічне дослідження послідів в цій групі пацієнток. Враховуючи те, що внутрішньоутробна інфекція буде мати свої прояви на морфологічній структурі плаценти та оболонок. Інфікування посліду відноситься до локального інфекційного процесу, але одночасно є відзеркаленням генералізованого інфекційного захворювання [44].

Ми провели патоморфологічне дослідження посліду після пологів у 22 пацієнток II групи, вагітність у яких перебігала на тлі ВГС. На нашу думку, це дасть можливість виявити особливості морфології та гістології плаценти та оболонок у цій групі пацієнток.

Патоморфологічні особливості плацент та оболонок представлені на рис. 4.20.

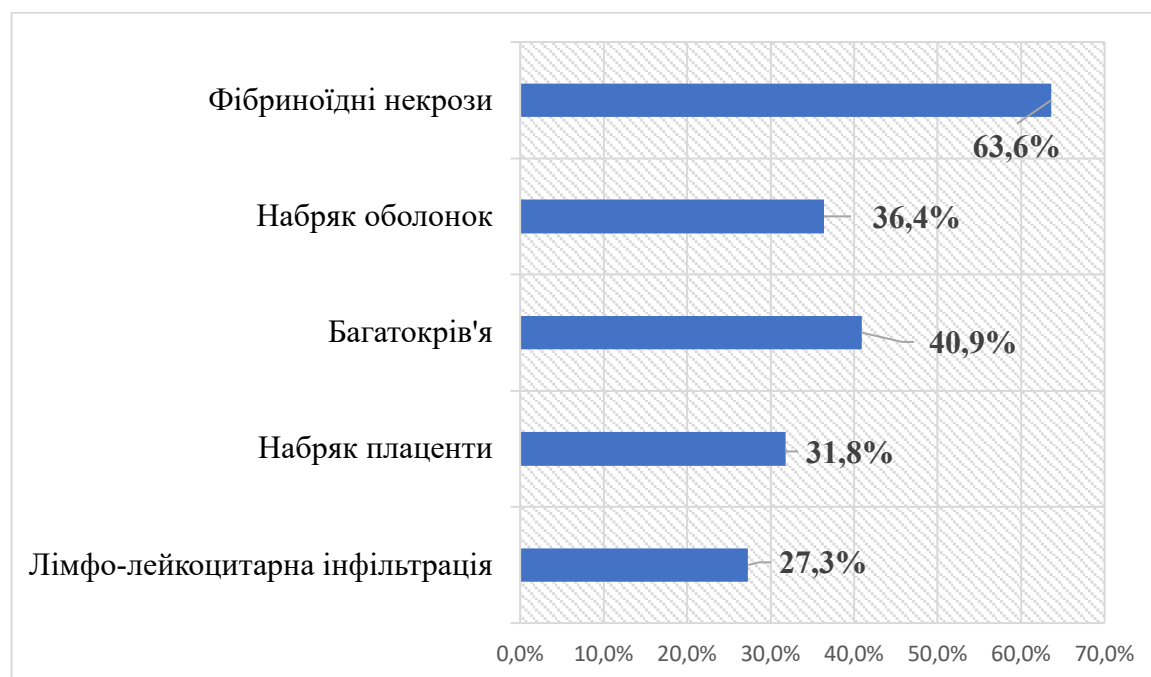


Рис.4.20 Патологічні зміни посліду у вагітних із із НСV-інфекцією

Так, фібриноїдні некрози, що виявлені у 14 випадках із 22, що склало $63,6 \pm 4,1\%$ (рис. 4.21) були частішою патологією посліду.

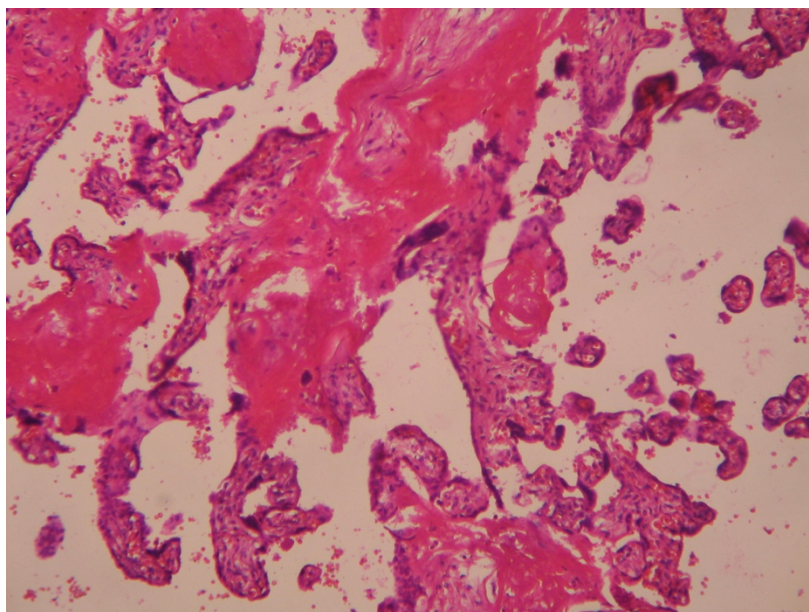


Рис. 4.21. Фібріноїдний некроз. Окраска гематоксилін-еозин, $\times 100$.

У 8 послідах пацієток II групи, ми спостерігали виражений набряк плідних оболонок, що склало $36,4 \pm 4,2\%$, (рис.4.22).

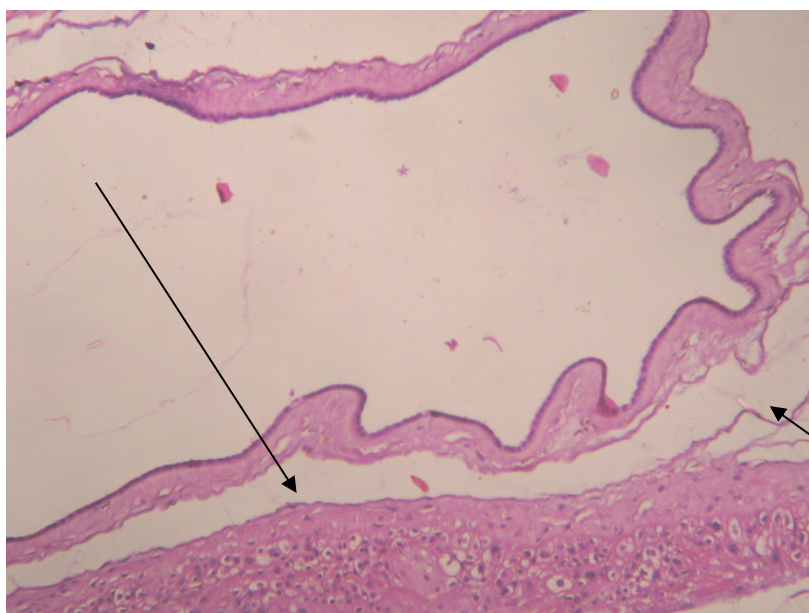


Рис. 4.22 Набряк плідних оболонок пацієтки із HCV-інфекцією. Окраска гематоксилін-еозин, $\times 100$.

У свою чергу, багатокрів'ям посліду супроводжувалися 9 пологів ($40,9 \pm 4,2\%$), при 7 випадках набрячності плаценти ($31,8 \pm 4,2\%$) (мал.4.23).

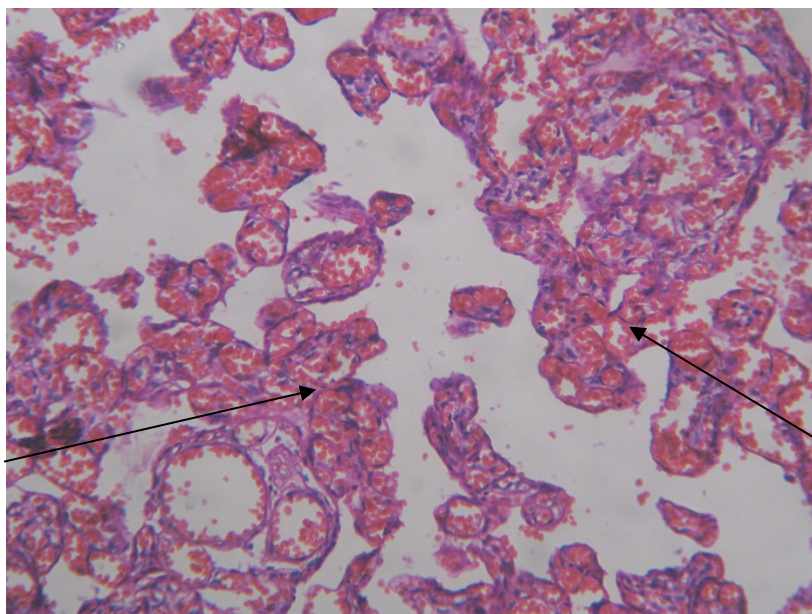


Рис. 4.23 Багатокрів'я плаценти. Забарвлення гематоксилін-еозин, $\times 100$.

При дослідженні у 6 плацентах ($27,3 \pm 3,9\%$) спостерігалася лімфо-лейкоцитарна інфільтрація. При дослідженні хоріона в 5 випадках, що склало $22,7 \pm 3,8\%$, були виявлені фіброзні явища, у 4 плацентах ($18,2 \pm 3,7\%$) спостерігалися в плаценті крововиливи.

Висновки.

Особливості функціонального стану ФПК у вагітних із HCV-інфекцією перед розродженням характеризуються порушенням плодової гемодинаміки: підвищення індексу резистентності (IP) в маткових артеріях до $1,9 \pm 0,1$ та артерії пуповини до $3,4 \pm 0,3$, що є ознаками порушень компенсаторних можливостей в системі мати-плацента-плід. Дисгормональні порушення плаценти характеризувалися інтенсивним зменшення рівня E2 до $45,4 \pm 1,9$ нмоль/л; ПЛ до $200,4 \pm 12,5$ нмоль/л; ПГ до $404,5 \pm 12,6$ нмоль/л та збільшення вмісту Кр до $815,4 \pm 14,5$ нмоль/л.

Патоморфологічні особливості посліду були наступні: фібріноїдний некроз, набряк оболонок, крововиливи та лімфо-лейкоцитарна інфільтрація в плаценті.

Всі описані вище зміни і є ознаками підтвердження порушення функціонального стану ФПК у вагітних із HCV -інфекцією.

4.3 Психосоматичний стан у вагітних HCV-інфекцією

На даний час недостатньо вивченими залишаються питання, що стосуються впливу HCV-інфекції на психосоматичний стан вагітних. Історично склалося, що з розгляді питань у сфері психічного здоров'я, що з народженням дитини, у центрі уваги завжди був післяпологовий період [105, 113]. Післяпологова депресія, досить добре вивчена та визнана серйозною проблемою психічного здоров'я, зустрічається у 10-21,9% жінок [105, 114].

В даний час перинатальна психіатрія має ширше поняття за рахунок прийняття того факту, що депресія і тривога часто взаємопов'язані і розвиваються вже під час вагітності, тому ризик для дитини виникає ще до народження [144].

Природні фізіологічні соматичні зміни, зумовлені перебігом вагітності, створюють тло, у якому легко розвиваються нервово-психічні розлади [109,145]. Психічний стан вагітних значною мірою є результатом взаємодії двох основних факторів: екстрагенітальних, до яких слід віднести соматичні захворювання та індивідуально-типові особливості фізичного статусу жінки, та генітальних, до яких належать фізіологічні особливості жіночої статевої сфери. Крім того, на психічний статус вагітної впливають її індивідуально-психологічні та соціально-психологічні особливості [146].

Істотну роль розвитку психічних розладів у вагітних грають соціально-середовищні чинники. Соціально-економічна нестабільність сприяє розвитку неспокійних психічних розладів [88]. Військові дії, соціальна та побутова необлаштованість, відсутність спеціалізованої медичної допомоги, страх за своє життя та за майбутню дитину призводять до формування афективних порушень у вагітних жінок [36].

У свою чергу психоемоційний стан вагітних відіграє значну роль у розвитку патології вагітності. Психологічний стрес під час вагітності спричиняє цілий комплекс перинатальних проблем, що потребують серйозної уваги до психологічної сфери вагітних та лікування пов'язаних зі стресом акушерських ускладнень: загроза переривання вагітності, хронічна плацентарна недостатність, прееклампсія, невиношування вагітності [146]. Частота та ступінь тяжкості плацентарної

недостатності (ПН) перебуває у прямій залежності від типу адаптації матері та плоду до родового стресу [45]. Прогресування хронічної ПН найчастіше спостерігається у вагітних із високим рівнем ваготонії, лабільності та реактивності ВНС у поєднанні з підвищеною тривожністю та наявністю депресії [85].

Одним із популярних методів, що дозволяють оцінити психічний стан пацієнтів, є суб'єктивне визначення якості життя (ЯЖ). Концепція ЯЖ виникла у 60-х рр. ХХ ст. минулого століття і була пов'язана з вивченням соціальних психологічних умов існування людини в індустріальному суспільстві. У 70-ті роки з'явилося нове поняття цієї категорії - ЯЖ, пов'язане зі здоров'ям [103-105, 147, 148].

Таким чином, можна зробити висновок, що зміни рівня естрогенів у період вагітності сприяють зміні психічного статусу у матері, що може позначитися на розвитку дитини. Факторами, що сприяють порушенню психічного здоров'я вагітної, є генетичні та соціальні фактори, обтяжений акушерський анамнез, наявність психічних залежностей, патологія репродуктивної системи та екстрагенітальні захворювання.

Психопатологічні прояви при вірусних гепатитах можуть варіювати від маловиражених проявів астенії та загальносоматичних нездужань, що формують синдром хронічної втоми до виражених депресивних розладів. До клінічної симптоматики приєднуються проблеми соціальної взаємодії, які впливають на якість життя хворих. Зниження соціальної підтримки визначає широкий спектр психологічних проблем. Згідно останніх наукових публікацій ЯЖ у жінок на тлі ХГС значно знижується, тому застосування психокорекції цих змін є самим ефективним методом для нормалізації їх психологічного стану.

Виходячи з вищевикладеного, вивчення стану психологічного здоров'я, факторів ризику, які сприяють зниженню якості життя та підвищенню рівня тривоги в період вагітності є актуальним напрямком в тактиці ведення вагітності у цих пацієнток.

Основними параметрами оцінки соціального порушення адаптації є тривога та ЯЖ, тому вивчення цих показників і дасть нам можливість адекватно оцінити психологічний стан вагітних із HCV- інфекцією

В таблиці 4.4 представлено аналіз рівня тривоги за шкалою Гамільтона у досліджуваних групах вагітних.

Таблиця 4.4

Кількісні характеристики рівня тривоги у обстежених жінок під час вагітності (Me)

Параметри HARS	І триместр		ІІ триместр		ІІІ триместр	
	ІІ група n=40	КГ n=50	ІІ група n=40	КГ n=50	ІІ група n=40	КГ n=50
Нейро- вегетативний	2,0 [1,0-4,0]	0,0 [0,0-2,0]	2,0 [1,0-4,0]	0,0 [0,0-2,0]	2,0 [1,0-4,0]	0,0 [0,0-2,0]
Психічний	4,0 [2,5-6,0]*	1,0 [0,0-2,0]	4,0 [2,0-7,0]*	1,0 [0,0-3,0]	4,0 [1,0-6,0]*	2,0 [0,0-3,0]
Соматичний	4,0 [0,5-6,0]*	0,0 [0,0-1,5]	3,0 [1,5-2,5]	0,0 [0,0-1,5]	3,0 [1,5-2,5]	0,0 [0,0-1,5]
Сумарний	12,0 [5,0-15,5]*	2,0 [0,0-5,0]	10,0 [6,0-5,0]*	6,0 [2,0-11,0]	9,0 [4,0-15,0]	5,0 [2,0-10,5]

Примітка: * - достовірність до КГ $p < 0,001$.

Аналіз наведених даних показав, що в І триместрі гестації у ІІ групі дослідження було збільшення рівня соматичної тривоги соматичної (4,0 [0,5-6,0] проти 0,0 [0,0-1,5] в КГ; ($p < 0,001$), психічної (4,0 [2,5-6,0] в ІІ групі проти 1,0 [0,0-2,0] в КГ; ($p < 0,001$), нейро-вегетативної (2,0 [1,0-4,0] в ІІ групі проти 0,0 [0,0-2,0] в КГ, відповідно; ($p = 0,001$), сумарний рівень тривоги також був достовірно вище у пацієнток ІІ групи - (12,0 [5,0-15,5] в ІІ групі проти та 2,0 [0,0-5,0], в КГ відповідно; ($p < 0,001$).

Сумарний рівень тривоги в II триместрі вагітності за всіма параметрами в II групі дослідження 10,0 [6,0-15,0] проти 6,0 [2,0-11,0] значно перевищував цей показник у КГ ($p < 0,001$). Особливо, звертає на себе увагу, статистично достовірною різниця за рахунок психічного компонента 4,0 [2,0-7,0] в II групі дослідження проти 1,0 [0,0-3,0], в КГ; ($p < 0,001$).

Аналізуючи показники рівня тривоги в III триместрі вагітності, слід відмітити зберігання тенденції підвищення рівня сумарної тривоги в II групі дослідження 9,0 [4,0-15,0] проти 5,0 [2,0-10,5] в КГ; ($p = 0,003$). Ця тенденція зберігалася за рахунок тільки психічного компонента в II групі дослідження 4,0 [1,0-6,0] проти 2,0 [0,0-3,0] в КГ; ($p < 0,001$) та була 2 рази вище.

Оцінка результатів опитувальника ЯЖ в обстежених групах представлені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5

Загальна оцінка якості життя (ЯЖ) у обстежених жінок під час вагітності (Me)

Оцінка ЯЖ	I триместр		II триместр		III триместр	
	II група n=40	КГ n=50	II група n=40	КГ n=50	II група n=40	КГ n=50
Загальна	46,0	53,0	46,0	52,0	46,0	52,0
	[40,0- 9,5]*	[47,5- 7,0]	[40,0- 6,0]*	[47,0- 56,0]	[42,0- 51,0]*	[46,0- 56,5]

Примітка: * - достовірність до КГ $p < 0,001$.

У I триместрі вагітності відзначалися нижчі показники рівня ЯЖ у вагітних II групи, ніж в КГ (46,0 [40,0-49,5] та 53,0 [47,5-57,0], відповідно; за рахунок низької оцінки матеріального (12,0 [10,5-13,0] и 14,5 [12,5-15,5], відповідно; ($p < 0,001$) та соціального (11,0 [9,0-12,0] та 12,5 [12,0-14,5], відповідно; ($p = 0,001$) статусу. Згідно з отриманими результатами, у I триместрі вагітності сумарна оцінка ЯЖ (Me [Q1-Q2]) була нижче у II групі вагітних проти цього показника в КГ. Також звертає увагу зниження оцінки становища у суспільстві ($p = 0,002$), душевного спокою ($p = 0,003$),

житлових умов ($p=0,010$), харчування ($p=0,019$), здоров'я ($p<0,001$) та матеріального становища ($p<0,001$).

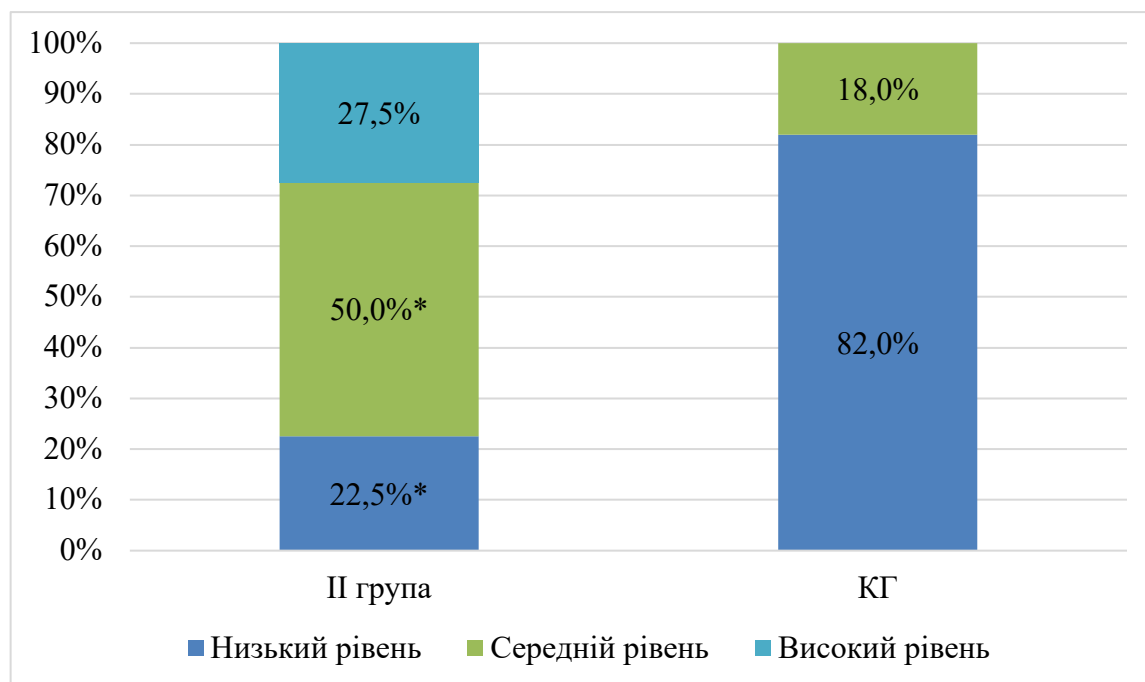
Аналіз показників ЯЖ в II триместрі в досліджуваних групах показав що в II групі дослідження сумарна оцінка ЯЖ достовірно нижче (46,0 [40,0-50,0] проти 52,0 [47,0-56,0] в КГ, $p<0,001$). Треба звернути увагу на те, що зниження цього показника було не тільки в оцінці матеріального та соціального стану, як було в I триместрі вагітності, а і в оцінці психічного статусу в II групі дослідження - (15,0 [13,0-17,0] проти 18,0 [15,0-20,0] в КГ, $p<0,001$). Також спостерігалось достовірне зниження: здоров'я ($p<0,001$), матеріального становища ($p=0,007$), душевного спокою ($p<0,001$), харчування ($p=0,036$), житлових умов ($p=0,042$). Оцінка становища у суспільстві ($p>0,05$) була не достовірна, але параметри психічного фактору такі як духовні потреби ($p<0,001$), спілкування з друзями ($p=0,005$), розвага ($p=0,003$) та відпочинок ($p=0,013$) стали достовірно відмінними між II групою дослідження та КГ.

III триместр вагітності характеризувався збереженням всіх цих показників, а саме: зниженням сумарної оцінки ЯЖ в II групі дослідження (46,0 [42,0-51,0] проти 52,0 [46,0-56,5] в КГ, $p<0,001$) майже за всіма параметрами. Оцінка сім'ї в обох групах дослідження була однаковою - (8,0 [6,0-8,0] в II групі дослідження проти 8,0 [7,0-8,0] в КГ, $p=0,069$). Що стосується показників здоров'я ($p<0,001$), душевного спокою ($p<0,001$), духовних потреб ($p<0,001$), розваг ($p=0,027$), матеріального стану ($p=0,02$), харчування ($p=0,009$) та житлових умов ($p=0,011$) вони також мали тенденцію до зниження.

На рис.4.24 та 4.25 представлені результати дослідження в III триместрі вагітності у досліджуваних групах а шкалою Спілбергера-Ханіна, які продемонстрували зміни особистісної та реактивної тривожності у наших пацієнток.

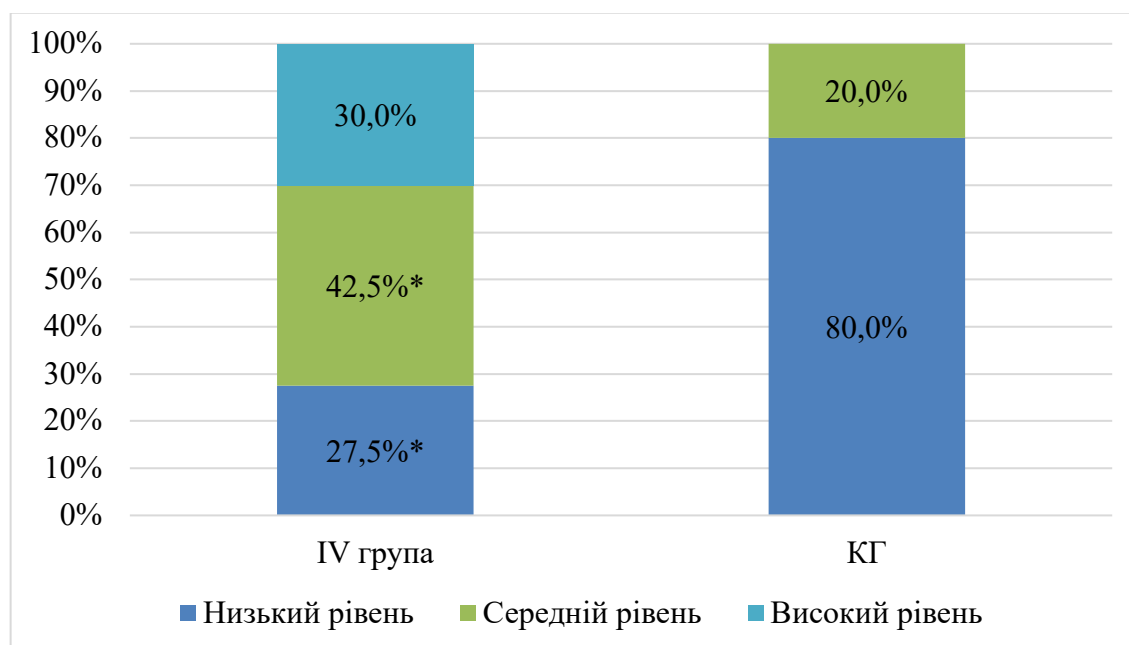
Аналізуючі результати оцінки особистісної та реактивної тривожності, в III триместрі, ми спостерігаємо достовірне підвищення їх в обох досліджуваних групах. Середній рівень цих показників складав (31-45 балів): рівень особистісної тривожності в II групі 20 (50,0%) вагітних та 9 (18,0%) вагітних в КГ, $p<0,05$; рівень реактивної тривожності 17 (42,5%) вагітних II групи та 10 (20,0%) вагітних в КГ,

$p < 0,05$. Такий рівень тривожності є оптимальним для адаптації та адекватної реакції на фактори стресу.



Примітка: * - достовірність до КГ $p < 0,05$.

Рис. 4.24. Оцінка особистісної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна у обстежених пацієнток у III триместрі (%)



Примітка: * - достовірність до КГ $p < 0,05$.

Рис. 4. 25. Оцінка реактивної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна у обстежених пацієнток у III триместрі вагітності (%)

Аналізуючі результати оцінки особистісної та реактивної тривожності, в III триместрі, ми спостерігаємо достовірне підвищення їх в обох досліджуваних групах. Середній рівень цих показників складав (31-45 балів): рівень особистісної тривожності в II групі 20 (50,0%) вагітних та 9 (18,0%) вагітних в КГ, $p < 0,05$; рівень реактивної тривожності 17 (42,5%) вагітних II групи та 10 (20,0%) вагітних в КГ, $p < 0,05$. Такий рівень тривожності є оптимальним для адаптації та адекватної реакції на фактори стресу.

Треба відмітити, що поряд з цим, у вагітних II групи спостерігається високий рівень особистісної та реактивної тривожності (≥ 46 балів) - відповідно 11 (27,5%) випадків та 12 (30,0%) випадків, в КГ дослідження такий високий рівень тривожності у відсутній.

Отримані дані свідчать про відсутність оцінки стану самою вагітною, що опосередковано може впливати на формування недостатньо ефективну реакцію на стресовий подразник та формувати фон, на тлі якого збільшується частота розвитку акушерських та перинатальних ускладнень. Все вище перераховане потребує своєчасної корекції починаючи з прегравідарної підготовки та протягом всього періоду гестації.

Таким чином, використання психометричного тестування при обстеженні вагітних із HCV- інфекцією дозволило оцінити стан психічного здоров'я цих пацієнток.

Ми отримали наступні результати - підвищення рівня тривоги в I та II триместрі (нейровегетативний, психічний, соматичний компонент), а в III триместрі переважав психічний компонент. Показники ЯЖ були достовірно нижче по триместрам: за рахунок соціального та матеріального параметрів в I триместрі, психічного статусу, низької оцінки стану здоров'я, душевного спокою та духовних потреб в II триместрі.

Таким чином оцінка рівня тривоги з використанням шкали HARS при вагітності, яка перебігає на тлі HCV- інфекції, є дуже ефективним та простим методом діагностики порушення психосоматичного стану у цих вагітних. Для оцінки ЯЖ треба застосовувати найпростіший опитувальник ЯЖ, який дозволяє

лікарю акушер-гінекологу оцінити соціальний, матеріальний та психологічний статус вагітної.

Висновки

1. Фактором ризику тривожного стану при вагітності є наявність HCV- інфекції, який характеризуються достовірним збільшенням рівня тривоги та зниженням показників якості життя, особливо за рахунок психосоматичного компонента.
2. Показники рівня тривоги в III триместрі вагітності зберігають тенденцію підвищення рівня сумарної тривоги в II групі дослідження 9,0 [4,0-15,0] проти 5,0 [2,0-10,5] в КГ; ($p = 0,003$), за рахунок тільки психічного компонента в II групі дослідження 4,0 [1,0-6,0] проти 2,0 [0,0-3,0] в КГ; ($p < 0,001$) та була 2 рази вище. Сумарна оцінка ЯЖ перед розродженням характеризується зниженням сумарної оцінки ЯЖ в II групі дослідження (46,0 [42,0-51,0] проти 52,0 [46,0-56,5] в КГ, $p < 0,001$) майже за всіма параметрами. Оцінка сім'ї в обох групах дослідження була однаковою - (8,0 [6,0-8,0] в II групі дослідження проти 8,0 [7,0-8,0] в КГ, $p = 0,069$), а показни здоров'я ($p < 0,001$), душевного спокою ($p < 0,001$), духовних потреб ($p < 0,001$), розваг ($p = 0,027$), матеріального стану ($p = 0,02$), харчування ($p = 0,009$) та житлових умов ($p = 0,011$) мали тенденцію до зниження.
3. При високому рівні тривоги (> 46 балів) та вираженому зниженню параметрів ЯЖ для діагностики та індивідуальної психокорекції вагітна потребує консультації перинатального психолога або психотерапевта як в прегравідарний період так і під час вагітності.

4.4 Показники імунного статусу та їх взаємозв'язок з рівнем вірусного навантаження у обстежених вагітних у III триместрі вагітності.

З урахуванням того, що найбільш виражене зниження імунітету у вагітних відбувається в II половині вагітності і в цей же період зростає ризик вертикальної передачі інфекції, вивчення імунного статусу, результати якого представлені в таблиці 4.6, проводилося у обстежених вагітних у III триместрі (28-30 тижнів).

Таблиця 4.6.

Показники імунного статусу у обстежених вагітних у III триместрі (M±m)

Показники	II група (n=40)	КГ (n=50)	P
CD3 ⁺ ,% ×10 ⁹ /л	78,21±0,89 1,67±0,06	77,89±1,02 1,75±0,16	0,819 0,749
CD3 ⁺ CD4 ⁺ ,% ×10 ⁹ /л	47,83±0,92 1,05±0,04	49,66±0,96 1,10±0,09	0,200 0,525
CD3 ⁺ CD8 ⁺ ,% ×10 ⁹ /л	31,56±0,83 0,67±0,03	27,57±0,88 0,62±0,08	0,002 0,312
CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺ (IPI)	1,60±0,06	1,87±0,07	0,007
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ ,% ×10 ⁹ /л	3,17±0,20 0,07±0,004	1,9±0,15 0,04±0,005	<0,001 0,002
CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺ ,% ×10 ⁹ /л	10,63±2,94 0,17±0,01	8,45±0,45 0,18±0,01	0,577 0,392
CD19 ⁺ ,% ×10 ⁹ /л	11,07±0,62 0,24±0,017	10,40±0,67 0,22±0,02	0,482 0,493
CD3 ⁺ CD16 ⁺ 56 ⁺ ,% ×10 ⁹ /л	3,97±0,33 0,08±0,01	3,53±0,40 0,07±0,01	0,387 0,271
IgM, г/л	2,02±0,09	1,70±0,12	0,039
IgA, г/л	1,41±0,10	1,29±0,12	0,557
IgG, г/л	18,47±0,93	10,97±0,79	<0,001
ЦІК, від.од.	45,90±1,89	36,24±1,48	0,013

Згідно з таблицею 4.6, при аналізі показників клітинної ланки імунітету у вагітних II групи при порівнянні з КГ були виявлені більш низькі показники імунорегуляторного індексу (IPI) (CD3+CD4+/CD3+CD8+). Відзначалися вищі показники відносної кількості CD3+HLA-DR+ і абсолютної кількості CD3+HLA-DR+ у вагітних II групи.

Кореляційний аналіз виявив у вагітних II групи у III триместрі наявність взаємозв'язків між показниками клітинного імунітету: IPI мав сильні позитивні зв'язки із вмістом CD3+CD4+-лімфоцитів – відносним ($r=0,825$; $p<0,001$) та абсолютним вмістом ($r=0,4$ $=-0,876$; $p<0,001$) та помірні негативні – з абсолютним

вмістом CD3+CD8+-клітин ($r=-0,487$; $p<0,001$); помірні негативні кореляційні зв'язки між процентним вмістом CD3+CD4+-лімфоцитів та CD3+CD8+-лімфоцитів ($r=-0,535$; $p<0,001$). Виявлено сильну позитивну кореляцію між відсотковим вмістом активованих Т-лімфоцитів (CD3+HLA-DR+) та природних кілерів (CD3-CD16+56+) ($r=0,994$; $p<0,001$).

Кореляційні взаємозв'язки показників клітинного імунітету у вагітних II групи із рівнем віремії у III триместрі представлені на рис.4.26.

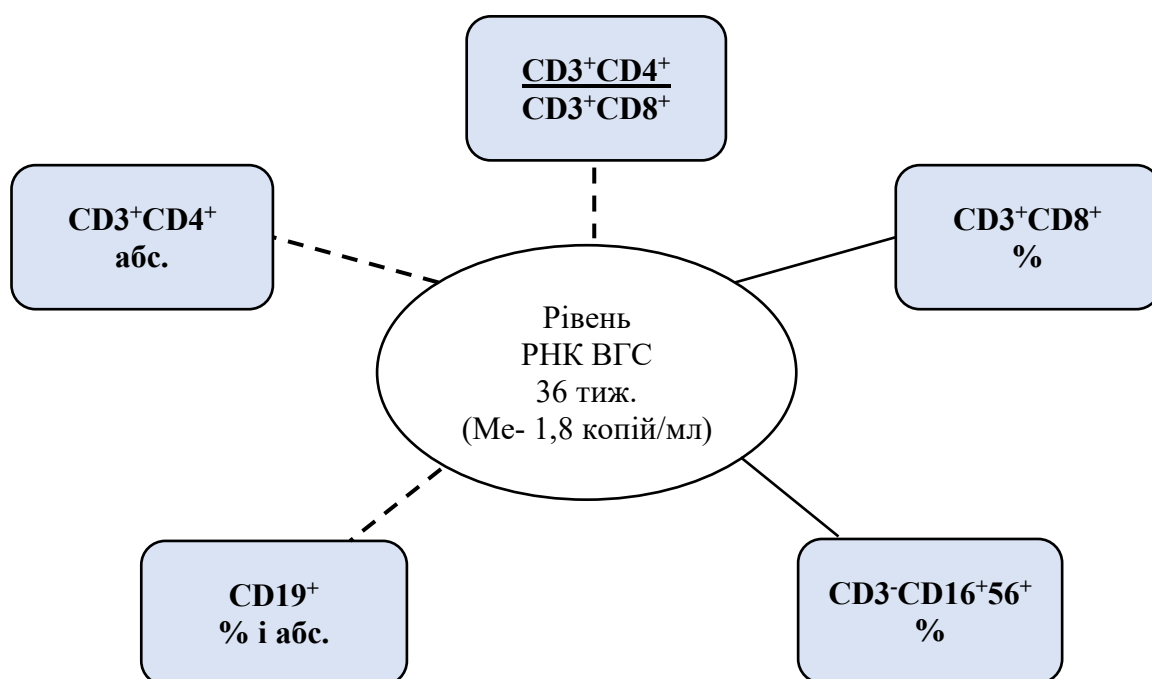


Рис. 4.26. Кореляційні взаємозв'язок показників імунного статусу із вірусним навантаженням у вагітних II групи в III триместрі.

(Примітка: — позитивний зв'язок; ----- негативний зв'язок, Ме — медіана).

Як видно з рис.4.26, рівень РНК в II групі вагітних в 36 тижнів мав помірні позитивні кореляційні зв'язки з відносним вмістом CD3+CD8+ ($r_s=0,533$; $p=0,014$) і CD3-CD16+56+ ($r_s=0,627$; $p=0,003$), значенням IPI CD3+CD4+/CD3+CD8+ ($r_s=-0,561$; $p=0,033$), відносним ($r_s=-0,619$; $p=0,032$) і абсолютним вмістом CD19+ ($r_s=-0,464$); Активація неспецифічної гуморальної імунної відповіді у вагітних із II групи – як за рахунок підвищення вмісту IgG, так і IgM.

Дослідження вмісту ЦІК у сироватці крові у вагітних II групи порівняно з КГ показало вищі показники. При HCV- інфекції виявлено позитивні кореляції рівня ЦІК з активністю АЛТ ($r=0,432$; $p=0,034$) та АСТ ($r=0,557$; $p=0,025$).

Таким чином, клітинна імунна відповідь у вагітних II групи у III триместрі характеризувалась підвищенням супресорної ланки в імунорегуляції, супроводжувалась зниженням імунорегуляторного індексу, переважно за рахунок підвищення відносного вмісту Т-супресорів при HCV- інфекції, підвищення абсолютної кількості активованих Т-лімфоцитів. У III триместрі у вагітних II групи, при порівнянні з практично здоровими, виявлено активацію неспецифічної гуморальної імунної відповіді – підвищення IgM, встановлені підвищення рівня ЦІК. Активність вірусної реплікації в III триместрі вагітності при HCV- інфекції була пов'язана зі станом клітинного імунітету, що підтверджувалося при HCV- інфекції - Т-лімфоцитів і природних кілерів, негативних В-лімфоцитів.

При вірусних інфекціях цитокіни мають значення, з одного боку, в елімінації збудників, з іншого боку – ушкодження тканин [87, 92]. Результати дослідження рівня цитокінів у обстежених вагітних в III триместрі наведено у таблиці 4.7.

Таблиця 4.7.

Рівень цитокінів у обстежених вагітних у III триместрі вагітності (пг/мл)

Показники	II група (n=40)	КГ (n=50)	P
ІФН- α Me	0,1	1,0	<0,001
[Q1-Q3]	[0-0,6]	[0-2,4]	
Min-Max	0-17,7	0-3,1	
ІФН- γ Me	0,2	1,0	0,006
[Q1-Q3]	[0-1,1]	[0-2,0]	
Min-Max	0-5,0	0-8,3	
ФНП- α Me	0,7	0,7	0,030
[Q1-Q3]	[0,1-1,4]	[1,4-1,75]	
Min-Max	0-6,7	0-2,3	
ІЛ-1 β Me	0,1	0,2	

[Q1-Q3]	[0-0,3]	[0-2,0]	0,177
Min-Max	0-1,0	0-4,1	
ІЛ-4 Me	0,1	0,2	
[Q1-Q3]	[0-0,2]	[0-2,35]	0,003
Min-Max	0-0,7	0-3,70	
ІЛ-10 Me	0,2	0,3	0,005
[Q1-Q3]	[0-0,6]	[0-4,25]	
Min-Max	0-13,1	0-6,0	

Вивчення спектра цитокінів у обстежених вагітних показало нижчі концентрації ІФН- α у сироватці крові у вагітних із HCV- інфекції (II група) порівняно з показниками КГ. Підвищення значень ІФН- α вище за пороговий рівень (5,0 пг/мл) виявлено лише у 5 (12,5%) вагітних II групи. Концентрація ІФН- α у сироватці крові у вагітних II групи у III триместрі мала нижчі значення при порівнянні з КГ ($p < 0,001$).

Щодо ІФН- γ при HCV- інфекції його вміст у сироватці крові був нижчим, ніж у здорових вагітних КГ ($p < 0,006$). Показники вмісту ФНП- α у сироватці крові у більшості вагітних II групи, так само як і у КГ, були низькими і не перевищували 5 пг/мл. Достовірних відмінностей концентрації ФНП- α у вагітних із II групи при порівнянні з КГ вагітних не було виявлено.

Рівень прозапального цитокіну ІЛ-1 β достовірно не відрізнявся між групами порівняння ($p > 0,05$). Що стосується рівня протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10 в II групі дослідження то результати дослідження показали статистично значуще зниження їх кількості при порівнянні з аналогічними показниками у вагітних КГ у III триместрі ($p < 0,05$).

Результати аналізу щодо дослідження взаємозв'язків між рівнями цитокінів та вірусним навантаженням РНК у вагітних II групи наведені на рис.4.27.

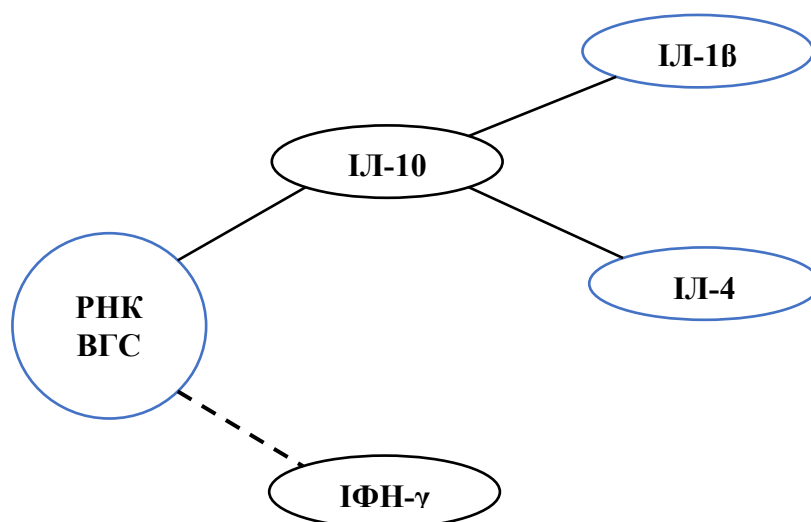


Рис.4.27. Кореляційний взаємозв'язок між рівнями цитокінів та вірусним навантаженням РНК у вагітних II групи в III триместрі.

(Примітка: — позитивний зв'язок; ----- негативний зв'язок).

Згідно рис.4.27, кореляційний аналіз виявив помірний позитивний зв'язок між вмістом ІЛ-4 та ІЛ-10 ($rs=0,442$, $p<0,001$). Зміст ІЛ-10 мав помірну позитивну кореляцію з концентрацією прозапального цитокіну ІЛ-1β ($rs=0,506$, $p<0,001$).

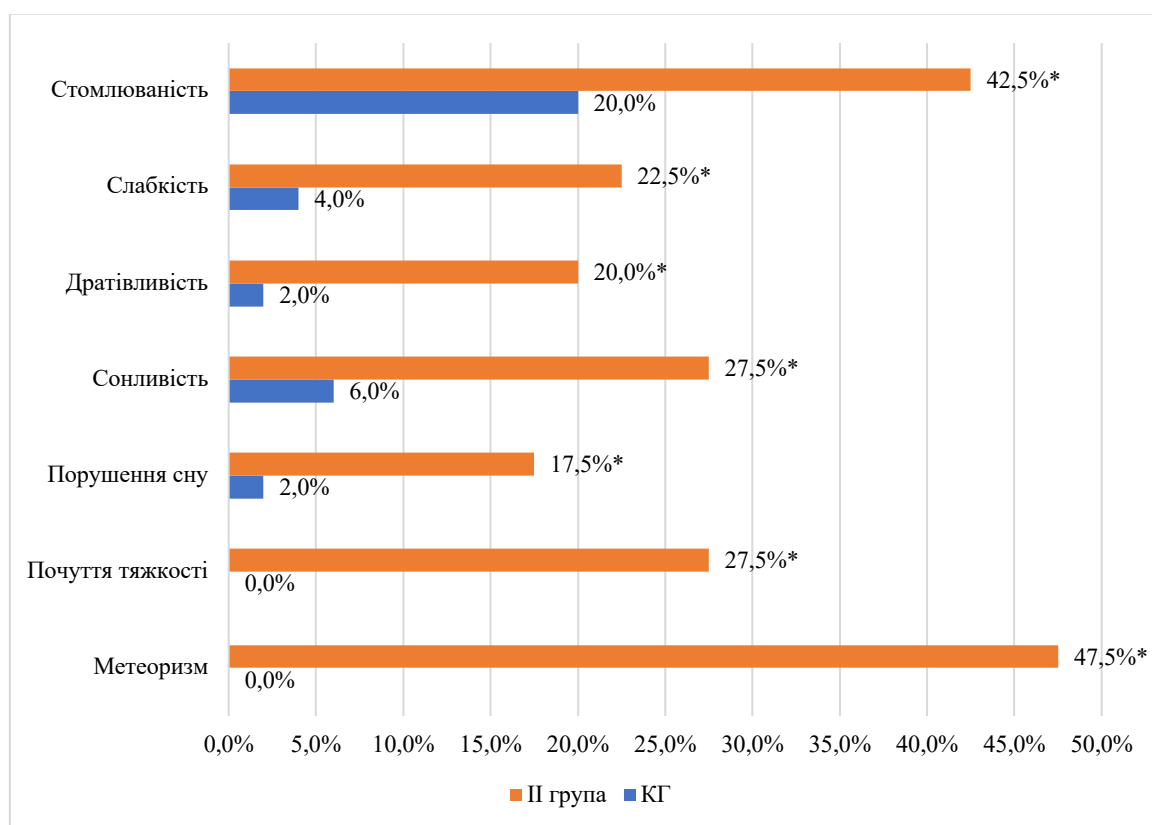
Аналіз взаємозв'язків цитокінового профілю у вагітних II групи з рівнем вірусного навантаження РНК у III триместрі показав наявність помірного негативного взаємозв'язку між вмістом ІФН-γ та рівня РНК ($rs=-0,575$, $p=0,041$). Цей факт є підтвердженням важливої ролі ІФН-γ у протівірусному захисті при HCV-інфекції. Крім того, було виявлено помірні позитивні зв'язки рівня РНК із вмістом ІЛ-10 ($rs=0,442$, $p=0,007$).

Таким чином, дослідження цитокінового профілю в III триместрі вагітності показало що у жінок з HCV-інфекцією виявлено зниження концентрації ІФН-α, ІФН-γ та ФНП-α, ІЛ-4 та ІЛ-10 та наявність помірного негативного взаємозв'язку між вмістом ІФН-γ та рівня РНК. Враховуючи ці дані, необхідно розглянути питання про доцільність застосування імуномодуючої терапії у вагітних з HCV-інфекції у III триместрі при підвищеному вірусному навантаженні з метою зниження ризику вертикальної передачі інфекції.

4.5 Функціональний стан печінки у вагітних із HCV-інфекцією.

Незважаючи на те, що ХГС у період вагітності характеризуються мало вираженими клінічними проявами [33, 86], не виключено їхнього негативного впливу протягом вагітності [84]. Для з'ясування функціонального стану печінки у вагітних II групи, нами було проведено вивчення клінічних синдромів та симптомів у них.

Клінічна симптоматика в II групі дослідження була слабо вираженою. Незважаючи на відсутність активних скарг у більшості вагітних проте при збиранні анамнезу та клінічному огляді вдалося виявити прояви астено-вегетативного та диспепсичного синдромів, а також ознаки ураження печінки (рис.4.28).



Примітки. * - різниця статистично достовірна відносно КГ ($p < 0,001$);

Рис.4.28. Клінічні симптоми порушення функції печінки у обстежених вагітних в I триместрі (%)

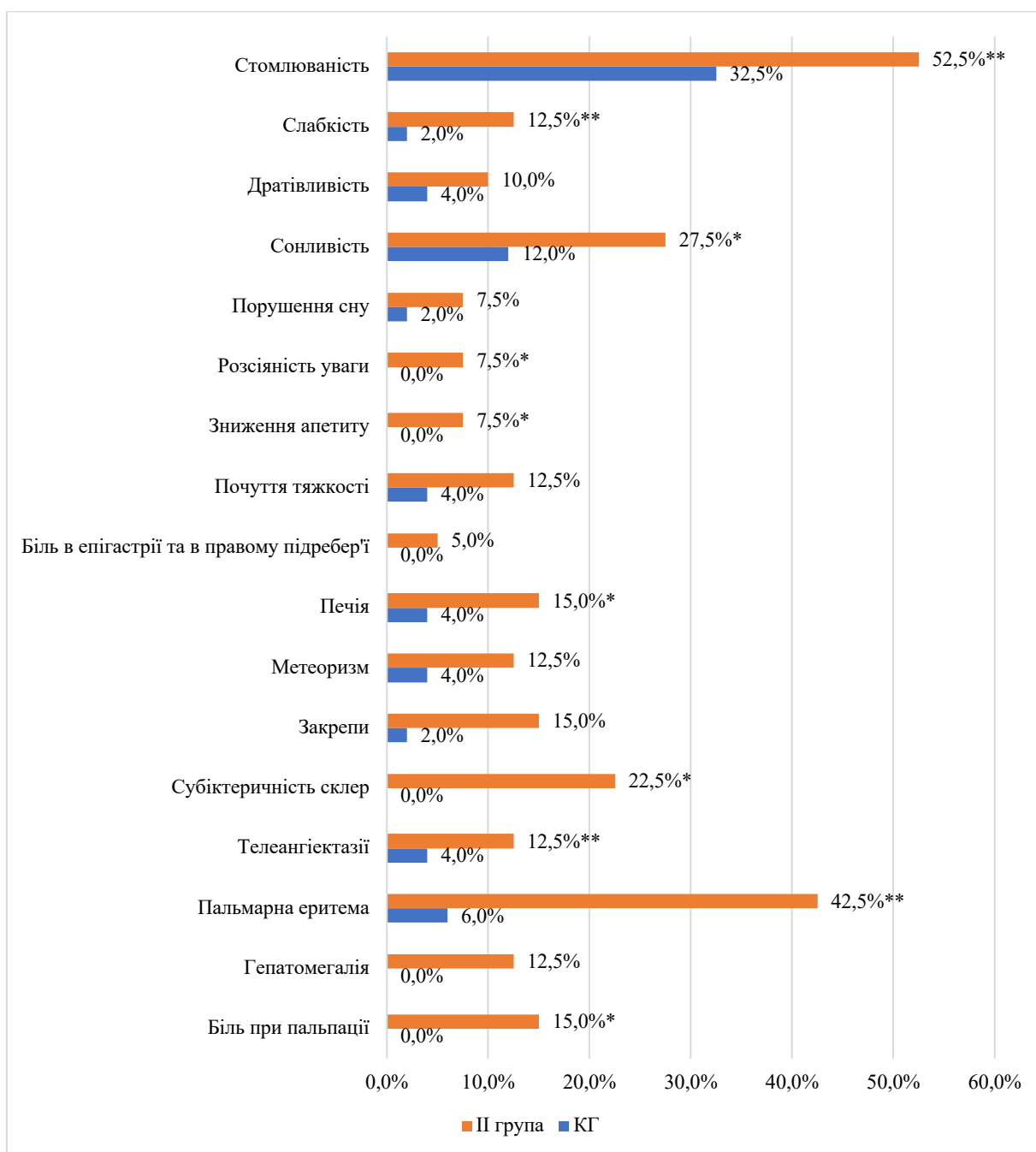
Як видно з рис.4.28, у I триместрі вагітності жінки із HCV-інфекцією мали прояви переважно астено-вегетативного та диспепсичного синдромів, які були більш

виражені та зустрічалися частіше, ніж у КГ вагітних. Астено-вегетативний синдром у вагітних із HCV-інфекцією виявлявся в основному в вигляді підвищеної стомлюваності, дратівливості та порушенням сну. Диспепсичний синдром найчастіше у вагітних II групи виявлявся у вигляді почуття тяжкості в області епігастрію поза зв'язком з прийом їжі. Нудота і блювота, частота яких була дещо вищою у вагітних II групи ($p=0,030$), ніж у КГ, мабуть, були зумовлені розвитком раннього токсикозу, оскільки надалі ці симптоми у більшості вагітних були відсутні. Зниження апетиту було характерно лише для вагітних із HCV-інфекцією ($p=0,024$). Так само частіше у вагітних II групи виявляли біль у правому підребер'ї ($p=0,003$) та метеоризм ($p<0,001$).

Ознаки ураження печінки в I триместрі переважно у вигляді субіктеричності склер, гепатомегалії, хворобливості, зміни консистенції печінки відзначалися тільки у вагітних із HCV-інфекцією. Позапечінкові ознаки у вигляді телеангіектазії та пальмарної еритеми були виявлені лише у вагітних II групи.

Клінічні прояви у II триместрі у обстежених вагітних представлені на мал.4.29. Згідно отриманих даних, у II триместрі вагітності вираженість астено-вегетативного синдрому у вагітних із HCV-інфекцією була вищою, ніж у КГ вагітних, за рахунок слабкості ($p<0,001$) та підвищеної стомлюваності ($p<0,001$). Більш виражена слабкість у вагітних II групи ($p<0,001$), ймовірно, була обумовлена раннім токсикозом. Сонливість, яка частіше зустрічалася, ніж у КГ вагітних, у вагітних із HCV-інфекцією ($p=0,003$), мала тенденцію до більш частого виявлення. У той же час у 9 (7,5%) вагітних II групи з'явився такий симптом як порушення концентрації уваги, який був відсутній у здорових ($p=0,018$).

Диспепсичний синдром у II триместрі вагітності у вагітних II групи характеризувався зменшенням частоти виявлення нудоти та блювання - значні відмінності щодо зниження апетиту – 3 (7,5%), $p=0,048$. 5 (12,5%) випадків, відчуття тяжкості та болю в області печінки та епігастрію 2 (5,0%), появою печії – 6 (15,0%) випадків, частота якої, при порівнянні з КГ здорових, була вищою ($p=0,009$).



Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ достовірність відносно КГ.

Рис.4.29. Клінічні ознаки порушення функції печінки у обстежених вагітних в II триместрі (%)

Наприкінці II триместру у 3 (7,5%) вагітних із HCV-інфекцією був виявлений виражений свербіж шкіри, мабуть, за рахунок розвитку внутрішньопечінкового холестазу вагітних.

При клінічному огляді у II триместрі не відмічався розвиток синдрому жовтяниці, але у 9 (22,5%) вагітних II групи, ($p = 0,018$) виявлено крайову

субіктеричність склер, що, можливо, було відображенням порушення білірубінового обміну. Пальмарна еритема в цей період у поодиноких випадках визначалася у здорових вагітних – 3 (6,0%) і значно частіше виявлялася у вагітних II групи – 17 (42,5%) випадок ($p < 0,001$). Болючість печінки при пальпації була у вагітних із HCV-інфекцією - 6 (15,0%) випадків ($p = 0,049$).

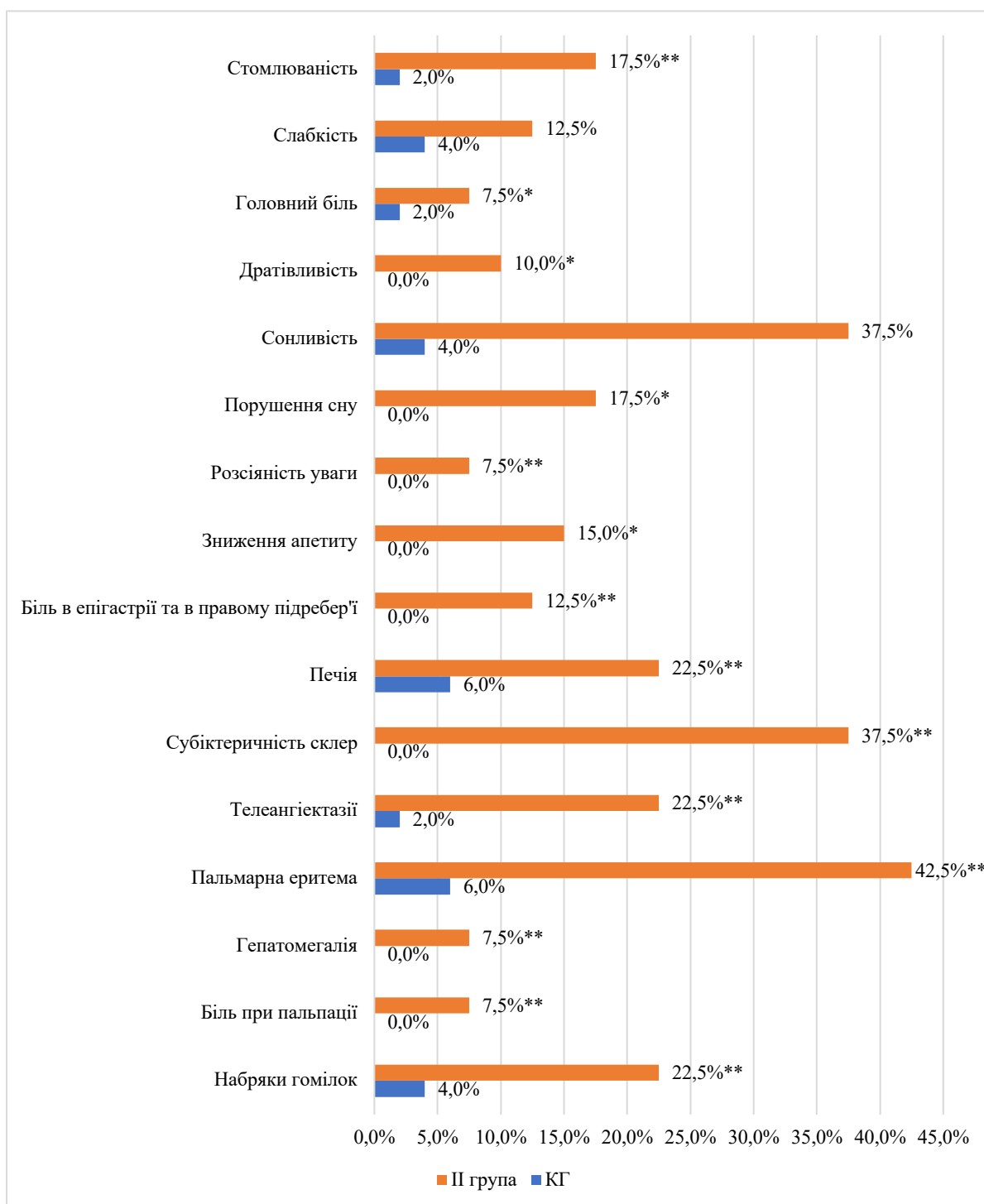
У III триместрі вагітності, як представлено на рис.4.30, в II групі дослідження, зберігалися значні відмінності по астено-вегетативному синдрому, при порівнянні з КГ, який проявлявся стомлюваністю - 21 (17,5%) випадок ($p < 0,001$), порушенням сну - 20 (16,7%) випадків, сонливістю - 47 (39,2%) випадків та труднощами із засипанням. Подразливість відзначалася значно частіше, ніж у здорових, у вагітних ОГ - 14 (11,7%) випадків ($p = 0,033$), головний біль у вагітних з ХГС виявлялася частіше - 11 (9,2%) випадків, ніж у здорових вагітних - 1 (2,5%) випадок, ($p = 0,033$).

Згідно з отриманими даними, диспепсичний синдром у III триместрі вагітності в II групі, при порівнянні зі здоровими (КГ), характеризувався зниженням апетиту - 6 (15,0%) випадків, ($p = 0,012$), болями в області епігастрії та правому підребер'ї - 5 (12,5%) випадок, ($p = 0,001$), а також більш частим розвитком печії - 9 (22,5%) випадків проти 3 (6,0%) випадків в КГ, ($p < 0,001$). Нудота і блювання вже не були характерними для цього періоду, були виявлені у однієї жінки - 1 (2,5%) з II групи та обумовлені загостренням хронічного холециститу. Свербіж шкіри був більш характерний для вагітних II групи – 4 (10,0%) випадки, ($p = 0,009$), ніж для здорових 1 (2,0%) випадок. Шкірні висипання та сухість шкіри зустрічалися в II групі - 2 (5,0%) випадки та були відсутні у КГ вагітних.

Жовтяниця зустрічалася вкрай рідко, не була характерна для КГ вагітних, розвивалася в поодиноких випадках у вагітних II групи – у 1 (2,5%) випадку із 40 вагітних у III триместрі, що було обумовлено лікарським гепатитом з допомогою застосування макролідів. Субіктеричність склер не зустрічалася у КГ вагітних, але часто виявлялася у вагітних II групи - 15 (37,5%) випадків ($p < 0,001$).

Як відомо, позапечінкові знаки (телеангіектазії та пальмарна еритема) можуть з'являтися і при нормальній вагітності [86]. Тим не менш, якщо телеангіектазії у КГ вагітних можна було виявити лише в поодиноких випадках - 1 (2,0%) випадок, то у

вагітних II групи їх частота наростала до III триместру і була значно вищою, ніж у КГ - 9 (22,5%) випадків, ($p < 0,001$).



Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ достовірність відносно КГ.

Рис.4.30 Клінічні ознаки порушенні функції печінки у обстежених вагітних в III триместрі (%)

Гепатомегалія та болючість печінки -3 (7,5%) випадків та зміна її консистенції при пальпації, як правило, були відсутні у КГ вагітних. У той же час ці симптоми частіше зустрічалися у вагітних II групи ($p<0,001$), так само як і щільна консистенція печінки, визначалася тільки в II групи вагітних - 4 (10,0%) випадків, ($p=0,001$). Спленомегалію при пальпації вдалося виявити лише у 2 (5,0%) вагітних II групи.

Набряки гомілок при огляді вагітних жінок II групи у III триместрі виявлялися достовірно частіше - 9 (22,5%) випадок, ніж у здорових – 2 (4,0%), ($p<0,001$).

Дані ультрасонографії черевної порожнини, проведеної у II або на початку III триместру, у обстежених вагітних із HCV-інфекцією, порівняно зі КГ, представлені на рис.4.31.

Як видно на рис. 4.31, деякі ехоскопічні ознаки (гепатоспленомегалія, зміна структури печінки та її судинної системи, збільшення підпечінкових лімфовузлів та стеатоз) зустрічалися тільки у вагітних II групи, а частина з них (зміни з боку жовчного міхура та підшлункової залози) зустрічалися одночасно і у КГ вагітних. Ознаки ураження печінки при УЗД виявлялися у вагітних II групи - 30,0%, відповідно, частіше, ніж при клінічному огляді – 15,0% відповідно.

Ознаки хронічного холециститу у вигляді потовщення стінки жовчного міхура зустрічалися як у вагітних II групи, так і у КГ вагітних, але у вагітних II групи їх частота була майже у 2 рази вищою, ніж у здорових ($p<0,001$). Ознаки дисхолії у вигляді наявності суспензії в жовчному міхурі з однаковою частотою зустрічалися у вагітних II групи, 5 (12,5%) проти 1 (2,0%) випадків в КГ ($p>0,05$). Дифузні зміни підшлункової залози визначалися у вагітних II групи набагато частіше, ніж у ($p=0,009$) у КГ вагітних ($p<0,001$).



Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$ достовірність відносно КГ.

Рис.4.31 УЗД черевної порожнини у обстежених вагітних в III триместрі (%)

Кореляційні взаємозв'язки між клінічними ознаками та ехоскопічними змінами у вагітних II групи представлені в таблиці 4.8. Згідно з даними табл 4.8, виявилось, що така ознака як астеничний синдром (слабкість та підвищена стомлюваність) у вагітних із ХГС корелює з гепатомегалією, підвищенням ехогенності печінки.

Таблиця 4.8

**Позитивні кореляційні зв'язки клінічних та ехоскопічних ознак у
обстежених вагітних II групи**

Субіктеричність склер	Біль в правому підребер'ї	Біль при пальпації	Щільність при пальпації	Кожний зуд
Гепатомегалія $\varphi=0,24$; $p<0,001$	Гепатомегалія $\varphi=0,18$; $p=0,005$	Гепатомегалія $\varphi=0,18$; $p=0,008$	Гепатомегалія $\varphi=0,26$; $p<0,001$	Зваж у жовчному міхурі $\varphi=0,17$; $p=0,012$
Підвищення ехогенності $\varphi=0,21$; $p=0,002$	Підвищення ехогенності $\varphi=0,17$; $p=0,007$	Підвищення ехогенності $\varphi=0,20$; $p=0,002$	Підвищення ехогенності $\varphi=0,140$; $p=0,030$	
	Дифузні зміни в печінці $\varphi=0,16$; $p=0,017$	Дифузні зміни в печінці $\varphi=0,16$; $p=0,017$	Дифузні зміни в печінці $\varphi=0,15$; $p=0,022$	
	Стовщення стінки жовчного міхура $\varphi=0,21$; $p=0,025$	Спленомегалія $\Phi=0,29$; $p<0,001$	Збіднення судинного малюнку $\varphi=0,25$; $p<0,001$	
		Збільшення d портальної $\varphi=0,23$; $p<0,001$ та d селезінкової вени $\varphi=0,19$; $p=0,004$	Спленомегалія $\Phi=0,22$; $P=0,001$	
			Збільшення d портальної $\varphi=0,17$; $p=0,012$ та d селезінкової вени $\varphi=0,20$; $p=0,003$	

Примітка: φ – оцінка сили взаємозв'язку, 0,1-0,2 -слабка; 0,2-<0,4 – середня

Біль при пальпації печінки у вагітних із ХГС поєднувалася з гепатомегалією (слабкий зв'язок), підвищенням ехогенності печінки, дифузними змінами печінки, спленомегалією, ознаками портальної гіпертензії (зв'язку середньої сили).

Відповідно до табл.4.8, наявність щільної консистенції печінки мало позитивні зв'язки середньої сили з гепатомегалією, збідненням судинного малюнка, збільшенням діаметра селезінкової вени у вагітних із ХГС. Крім того, у вагітних із ХГС щільна консистенція печінки поєднувалася з підвищенням ехогенності печінки, дифузними змінами печінки (слабкі зв'язки), спленомегалією, збільшенням діаметра портальної вени (зв'язку середньої сили). Наявність суспензії в жовчному міхурі у вагітних жінок з ХГС мала слабкий зв'язок зі свербінням шкіри.

Ми провели порівняльну характеристику біохімічних показників крові у обстежених вагітних по триместрам вагітності. Для досліджуваних вагітних з ХГС не була характерна жовтяниця, підвищення рівня загального білірубіну вище за норму в I триместрі було зареєстровано у 3 (7,5%)- з ХГС, у II триместрі – у 4 (10,0%), відповідно, у III триместрі – у 2 (5,0%) випадках.

Аналіз середніх показників вмісту загального білірубіну в сироватці крові у вагітних із ХГС представлений у таблиці 4.9

Таблиця 4.9

**Рівень загального білірубіну у обстежених вагітних по триместрам гестації
(мкмоль/л)**

Триместри вагітності	Статистичні параметри	II група n=40	КГ n=50	P
I триместр	Mean (SD) Me [Q1-Q3] Min; Max	11,94 (6,28) 11,0[8,6-14,0] 3,72; 81,9	11,08 (3,33) 11,1[8,83-13,5] 4,0; 20,4	=0,64
II триместр	Mean (SD) Me [Q1-Q3] Min; Max	11,35 (4,41) 11,0[8,6-13,3] 4,0; 50,0	10,66 (3,14) 10,1[8,15-13,0] 5,0; 18,0	=0,39
III триместр	Mean (SD) Me [Q1-Q3] Min; Max	11,67 (7,67) 11,0[8,9-13,0] 3,0; 123,2	10,41 (2,93) 10,7 [8,1-12,0] 5,25;17,0	=0,21

Таблиця 4.9 демонструє, що середні показники вмісту загального білірубіну в сироватці крові у вагітних з ХГС у I, II та III триместрах не мали відхилень від групи контролю ($p > 0,05$).

При дослідженні прямого білірубіну не було отримано статистичних відмінностей у період вагітності. Аналіз різниці показників загального та прямого білірубіну по триместрах виявив явні індивідуальні коливання від негативних до позитивних значень. Особливо виражені зміни відзначалися у III триместрі у II групі вагітних жінок із ХГС. Зміни показників загального білірубіну вони знаходилися в межах від - 68,9 до 116,6 мкмоль/л, а прямого білірубіну від 32,5 до 90 мкмоль/л, і були зумовлені загостренням ХГС та розвитком жовтяниці. Але оскільки це були поодинокі випадки, різницю між середніми показниками вмісту білірубіну в досліджуваних групах у період вагітності не визначалися.

Зміст рівня АЛТ та АСТ у сироватці крові, представлений у вигляді медіанних значень та інтерквартильних інтервалів у вагітних з ХГС, продемонстровано у таблиці 4.10.

Таблиця 4.10

Рівень АЛТ та АСТ по триместрам гестації (МЕ/л)

Триместри вагітності	Статистичні параметри	II група n=40	КГ n=50	P
I триместр	Mean (SD) Me [Q1-Q3] Min; Max	34,0 [24,0-54,0] 12,809	18,0 [15,8-21,3] 10; 30	<0,0001
II триместр	Mean (SD) Me [Q1-Q3] Min; Max	30,0 [23,0-43,0] 10,698	16,5 [14,0-22,0] 9,1; 32	<0,0001
III триместр	Mean (SD) Me [Q1-Q3] Min; Max	29,0 [21,1-40,0] 6,5; 2110	16,0 [14,0-21,0] 10; 32	<0,0001

Дані, подані в таблиці 4.10 свідчать про те, що виявлено достовірні відмінності значень (Me) як АЛТ, так і АСТ у вагітних з ХГС при порівнянні з практично

здоровими вагітними. Це стосувалося не тільки їх вихідного рівня у I триместрі, а й показників у II та III триместрах.

Показники вмісту загального білка у сироватці крові у вагітних із ХГС зазначені в таблиці 4.11.

Таблиця 4. 11

Вміст загального білка у обстежених вагітних по триместрам гестації (г/л)

Триместри вагітності	Статистичні параметри	II група n=40	КГ n=50	P
I триместр	Mean (SD) Me [Q1-Q3] Min; Max	72,68 (4,73) 73,2 [69,0-76,6] 59; 82	75,79 (4,92) 77,0 [73,0-78,5] 63; 84	<0,001
II триместр	Mean (SD) Me [Q1-Q3] Min; Max	68,45 (4,73) 68,0 [65,0-72,0] 54; 81	72,12 (4,90) 73,0 [69,5-75,0] 58; 84	<0,001
III триместр	Mean (SD) Me [Q1-Q3] Min; Max	65,25 (5,26) 65,0 [61,02-68,38] 52; 85	68,2 (4,83) 69,0 [65,0-71,0] 55; 83	<0,001

Як представлено в таблиці 4.11, показники загального білка у вагітних з ХГС були нижчими, ніж у КГ. Це стосувалося як вихідного рівня цих показників у I триместрі, так і показників у II та III триместрах. Достовірні відмінності за вмістом загального білка у I групі порівнянно з даними КГ відмічено протягом всього гестаційного періоду ($p=0,001$).

Дослідження рівня холестерину, що є одним із маркерів внутрішньопечінкового холестази вагітних, було проведено у III триместрі вагітності (таблиця 4.12).

Таблиця 4.12.

Рівень холестерину у обстежених вагітних у III триместрі (ммоль/л)

Триместри вагітності	Статистичні параметри	II група n=40	КГ n=50	P
III триместр		6,25 (2,93)	4,66 (0,62)	=0,0016

		5,6[4,82- 6,28] 4; 16	4,5[4,3- 4,9] 4; 6	
--	--	-----------------------------	--------------------------	--

Дослідження в III триместрі середніх цифр рівня холестерину в сироватці крові показало достовірно високі показники у вагітних із ХГС при порівняннях з аналогічними показниками у КГ здорових вагітних представлена в таблиці 4.12. Частота підвищення рівня загального холестерину вище за норму у вагітних з ХГС та здорових склала, відповідно: 25 (62,5%) та 8 (16,0%). При цьому частота підвищення рівня загального холестерину у вагітних з ХГС була значно вищою, ніж у вагітних КГ ($p < 0,001$).

Таким чином, середні показники білірубину у вагітних з ХГС не мали значних відхилень від КГ, переважали зміни з боку амінотрансфераз з помірним ступенем активності. Нижчі показники рівня загального білка відзначалися у вагітних ХГС у всіх триместрах вагітності, особливо вираженими були відмінності у III триместрі.. Рівень холестерину в сироватці крові в III триместрі був більш високим у вагітних із ХГС при порівнянні зі здоровими.

Згідно з нашими даними, представленими в цьому розділі, результати дослідження доводять, що співвідношення поширеності маркерів ХГС у вагітних відповідає поширеності цих захворювань у загальній популяції. Вагітні з ХГС, у порівнянні з здоровими вагітними, відрізняються великим неблагополуччям щодо адиктивних станів та соціально-демографічних характеристик. Психічний стан у вагітних із ХГС характеризується підвищеним рівнем психічної тривоги та нижчою оцінкою якості життя у всі періоди гестації. Психометричне тестування дозволяє виявити як психічні, а й додаткові фізичні симптоми, провести їх кількісну оцінку, оцінити їх динаміку під час вагітності.

Незважаючи на відсутність активних скарг та клінічних симптомів у більшості вагітних з ХГС підвищена частота ознак, пов'язаних з ураженням печінки та вагітністю, з більш високою частотою клінічних симптомів та ехоскопічних ознак ураження печінки. При ХГС у вагітних більш характерно, ніж для практично здорових, зниження рівня гемоглобіну та збільшення частоти анемії, підвищення

кількості лейкоцитів, більш високі показники ШОЕ. У частини вагітних з ХГС виявляються підвищені рівні амінотрансфераз у I, II та III триместрах з їх значним зниженням на момент пологів, знижений рівень загального білка, у III триместрі – підвищення рівня холестерину.

Висновки.

Незважаючи на відсутність специфічних скарг та симптомів у вагітних із HCV-інфекцією, частота астеничного синдрому, що проявляється слабкістю та підвищеною стомлюваністю, дратівливістю, а також диспепсичних явищ, представлених нудотою, блюванням, печією є достовірно вищою, ніж у здорових вагітних. Специфічні ознаки ураження печінки, такі як субіктеричність склер, біль в області печінки, болючість при пальпації, були характерні тільки для вагітних із HCV-інфекцією. Свербіж шкіри, обумовлений внутрішньопечінковим холестазом вагітних, найбільш часто зустрічається у вагітних із HCV-інфекцією, ніж у здорових. Ехоскопічні ознаки ураження печінки визначалися набагато частіше, ніж при клінічному огляді, в II групі вагітних із ВГС – у 30,0% випадках спостерігалися ознаки дифузних змін печінки.

Виявлено кореляційні взаємозв'язки між клінічними проявами та ехоскопічними ознаками у вагітних із ВГС. Для них характерні клінічні прояви та ехоскопічні ознаки, пов'язані з ураженням печінки, з тенденцією до більш виражених змін у вагітних із HCV-інфекцією.

При дослідженні із HCV-інфекцією у вагітних більш характерно, ніж для практично здорових, зниження рівня гемоглобіну та збільшення частоти анемії, підвищення кількості лейкоцитів, більш високі показники ШОЕ. У частини вагітних із HCV-інфекцією виявляються підвищені рівні амінотрансфераз у I, II та III триместрах з їх значним зниженням на момент пологів, знижений рівень загального білка, у III триместрі – підвищення рівня холестерину. Реплікативні форми із HCV-інфекцією у період вагітності супроводжуються підвищенням рівня віремії до III триместру, що збільшує ризик передачі інфекції від матері до дитини.

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях:

1. Запопадна ЮМ. Стан здоров'я новонароджених від матерів із HCV-інфекцією. Український журнал Здоров'я жінки. 2023;1(164):59-63. DOI: [10.15574/HW.2023.164.59](https://doi.org/10.15574/HW.2023.164.59)
2. Запопадна ЮМ. Клінічний перебіг вагітності, пологів та стан плаценти у жінок із HCV- інфекцією. Український журнал Здоров'я жінки. 2022;6(163):32-37. DOI: [10.15574/HW.2022.163.32](https://doi.org/10.15574/HW.2022.163.32)
3. Запопадна ЮМ. Функціональний стан фетоплацентарного комплексу у вагітних із HCV-інфекцією. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023;3(95):35-42. DOI: [10.15574/PP.2023.95.35](https://doi.org/10.15574/PP.2023.95.35)
4. Запопадна ЮМ. Клінічні симптоми порушень функції печінки у вагітних із HCV-інфекцією. Український журнал Здоров'я жінки. 2023;4(167):40-45. DOI: [10.15574/HW.2023.167.40](https://doi.org/10.15574/HW.2023.167.40)
5. Запопадна ЮМ. Особливості психологічного стану вагітних із HCV-інфекцією. Український журнал Здоров'я жінки. 2024;4(173):40-45. DOI: [10.15574/HW.2024.4\(173\).4045](https://doi.org/10.15574/HW.2024.4(173).4045)

РОЗДІЛ 5

ПРЕГРАВІДАРНА ПІДГОТОВКА ТА ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ У ПАЦІЄНТОК ІЗ HCV-ІНФЕКЦІЄЮ

5.1 Клінічна характеристика обстежених вагітних.

На II етапі та III етапі роботи, проведено оцінка клінічної та лабораторної ефективності запропонованого алгоритму прегравідарної підготовки та тактики ведення вагітності у досліджених пацієнток та проаналізовано перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених. В проспективне дослідження включено 80 вагітних з HCV-інфекцією, які будуть розподілені на групи: I (основна) група – 40 вагітних з HCV-інфекцією, яким на прегравідарному етапі та протягом вагітності буде запропонований алгоритм тактики ведення вагітності розроблений автором; II (порівняльна) група – 40 вагітних з HCV-інфекцією, які спостерігались згідно клінічних протоколів МОЗ України; контрольна група (КГ) – 50 соматично здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

Дані розподілу обстежуваних жінок за соціальним складом дозволяють відзначити відсутність достовірних розходжень ($p > 0,05$), але, треба відмітити, що найчастіше у всіх групах зустрічались сільгоспробітники - 13 (32,5%), 11 (27,5%) та 14 (28,0%) відповідно.

При вивченні репродуктивного анамнезу (рис.5.1.), необхідно відмітити, що в I та II групах переважали повторновагітні 31 (77,5%) та 29 (72,5%). Крім того, у тих же групах, більше половини жінок 27 (67,59%) та 25 (62,5%) були ті, що народжують вперше. Відмінною рисою отриманих результатів є відсутність достовірних розбіжностей між I та II групами ($p > 0,05$). При аналізі характеру і особливостей встановлення менструальної функції (таб.5.1) у досліджуваних групах встановлено, що у жінок I та II групи своєчасний початок менархе спостерігався у 25 (62,5%) та 26 (60,0%) випадках, на відміну від 42 (84,0%) випадків в КГ. Привертає увагу значне переважання пізнього початку менархе у жінок I (25,0%) та II (32,5%) групах, в порівнянні з жінками КГ (10%).

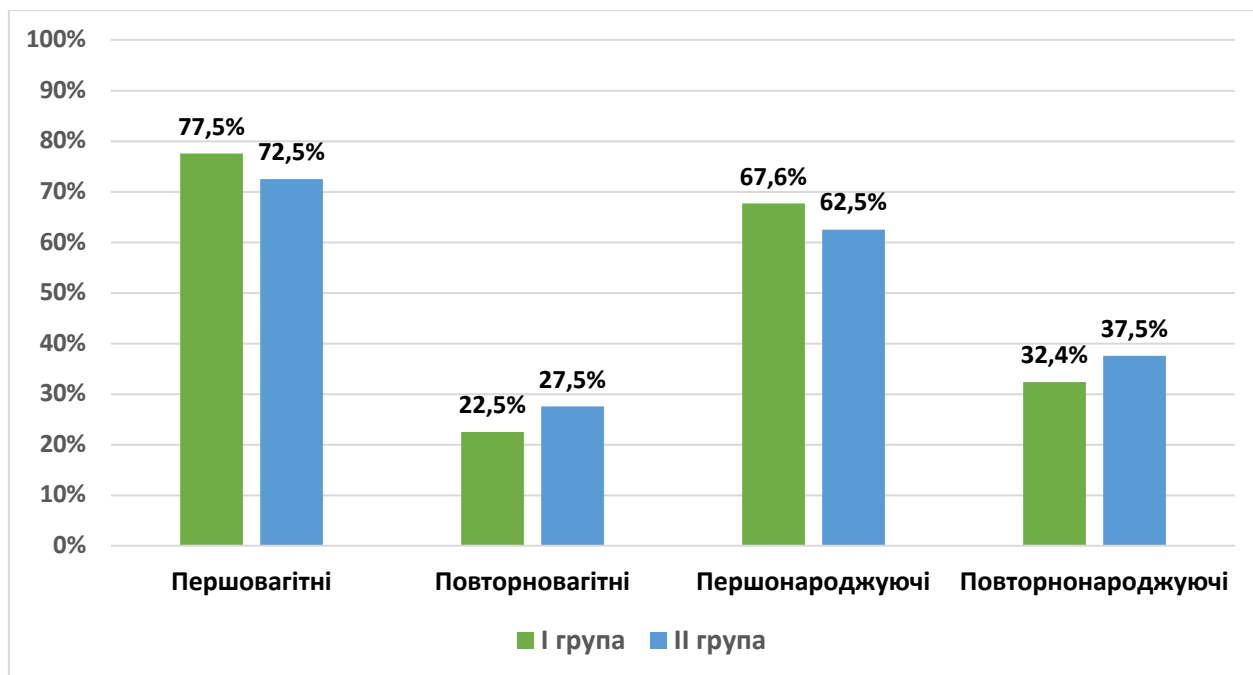


Рис. 5.1. Паритет вагітностей та пологів у досліджуваних групах (%).

При характеристиці термінів становлення менструального циклу, треба відмітити, що у жінок I та II груп вірогідно частіше спостерігалось порушення термінів встановлення менструальної функції, в порівнянні з жінками КГ: 32,5% та 40,0% проти 16,0%, відповідно. Середня тривалість менструального циклу знаходилась в межах від 22 до 35 днів, але у 32,5% випадків у жінок I групи і 35,0% випадків у жінок II групи перевищувала 35 днів, проти 12,0% випадків у жінок КГ. Найбільш поширеною формою менструальних розладів, у всіх трьох групах, виявилась дисменорея, але в I та II групах вона майже в 3 рази перевищувала цей показник в КГ. Крім того, у жінок із НСВ-інфекцією, встановлена схильність до гіперменструального синдрому (17,5% - 15,0%).

Таблиця 5.1.

Характер та особливості встановлення менструальної функції (%)

Показник	I група n=40	II група n=40	КГ n=50
Рання менархе	12,5	7,5	6,0
Норма	62,5	60,0	84,0

Пізнє менархе	25,0*	32,5*	10,0
Порушення термінів становлення МЦ	32,5*	40,0*	16,0
Тривалість МЦ			
-<21 доби	7,5	5,0	2,0
22-35 діб	60,0	60,0	86,0
>35 діб	32,5*	35,0*	12,0
Гіперменорея	17,5*	15,0*	2,0
Дисменорея	12,5*	15,0*	4,0

Примітка: * – $p < 0,05$ достовірність відносно КГ.

Згідно з отриманими результатами, у всіх трьох досліджуваних групах є порушення в характері та термінах встановлення менструального циклу, але в групах жінок із НСВ-інфекцією, ці розлади мають більш виражений і особливий характер, що, напевно, є ще одним із несприятливих факторів преморбідного фону, стосовно подальшого розвитку вагітності.

Аналіз вихідної генітальної патології показав (рис.5.2), що у жінок усіх досліджуваних груп структура гінекологічної захворюваності була майже однаковою. Однак, у жінок КГ, лише в окремих випадках, мали місце фонові захворювання шийки матки (4,0%), хронічні запальні процеси (6,0%), порушення менструального циклу (4,0%). В I та II групах дослідження ці показники були значно вище. Середній показник різноманітних форм гінекологічної патології складав в I групі 1,7 нозологічної одиниці на одну жінку, в II групі – 1,6, причому, також без достовірних відмінностей між ними ($p > 0,05$). При оцінці відмінностей в структурі генітальної патології, треба відмітити переважання хронічних аднекситів (17,5% та 20,0%), порушення менструального циклу (12,5% та 10,0%), фонові захворювання шийки матки (15,0% та 17,5%) та полікістоз яєчників (10,0% та 12,5%), лейоміома матки (7,5% та 10,0%), ендометріоз (5,0% та 7,5%). Це безумовно демонструє, що у обстежених жінок, ще до вагітності, існує досить обтяжений преморбідний фон (мал.5.2).

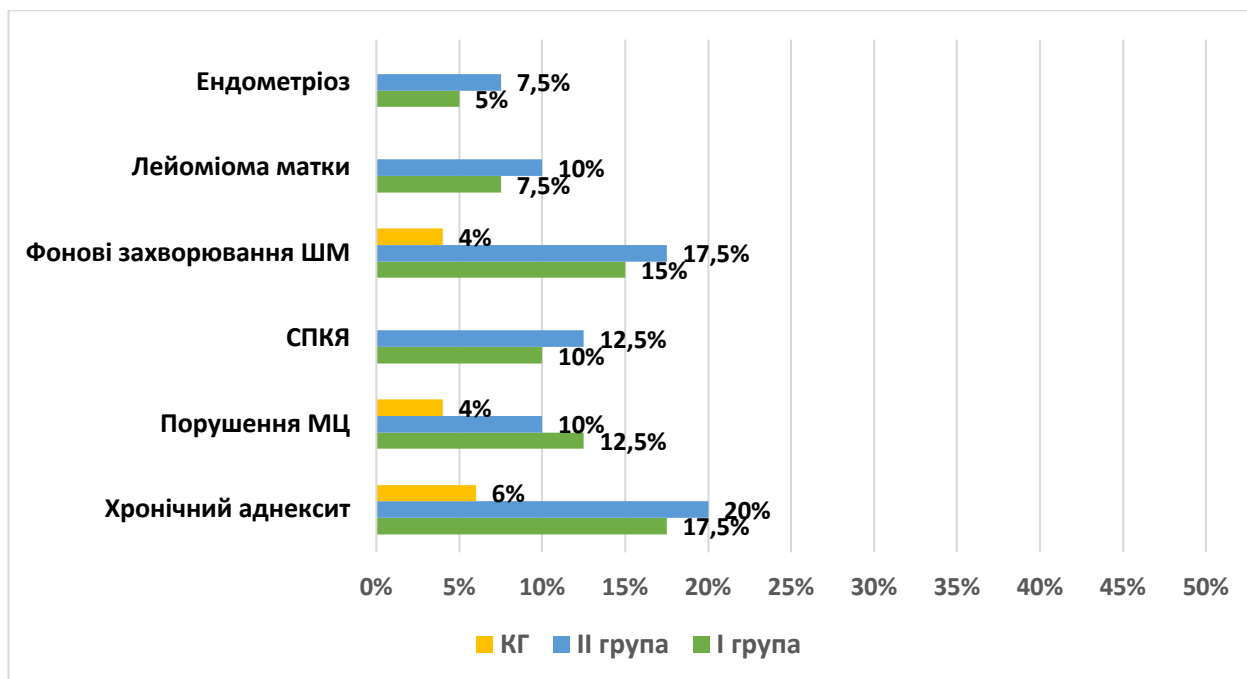


Рис. 5.2. Вихідна генітальна патологія в групах дослідження (%).

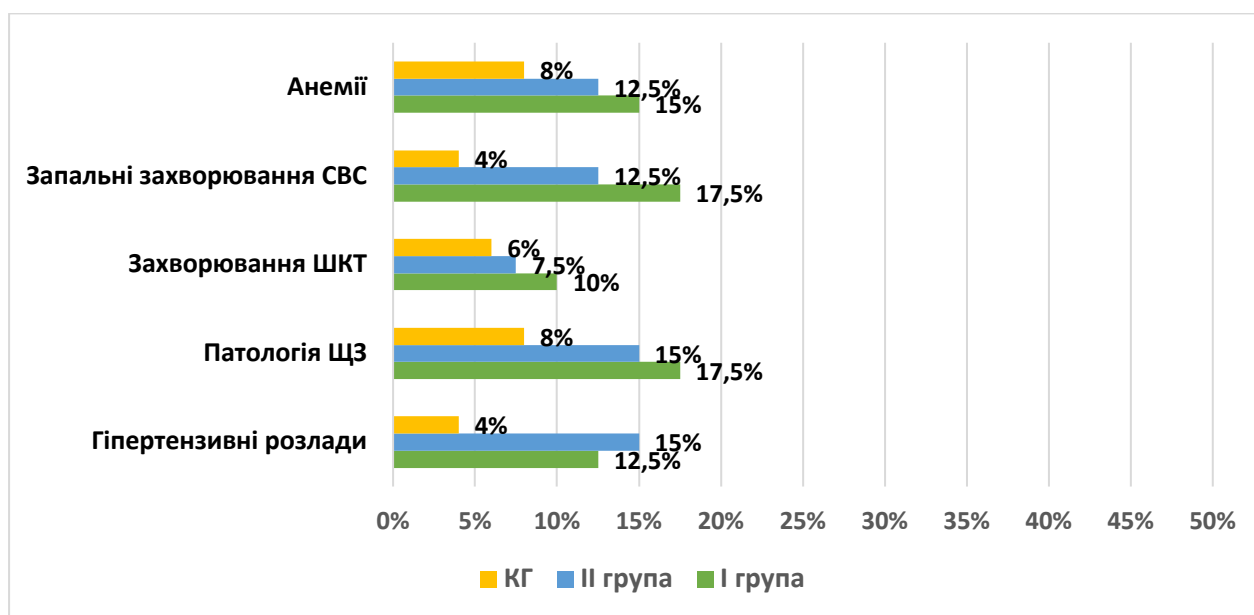


Рис.5.3 Екстрагенітальна патологія в групах дослідження (%).

Аналіз екстрагенітальної захворюваності (рис.5.3) показав відсутність достовірних відмінностей в I та II групах ($p > 0,05$), а також, явне переважання гіпертензивних розладів (12,5% та 15,0%), тиреоїдної патології (17,5% та 15,0%), захворювань ШКТ (10,0% та 7,5%), запальних процесів сечовидільної системи (17,5% та 12,5%) та анемії (15,0% та 12,5%) в основних групах, порівняно з КГ. На

кожну жінку з I та II групи припадало 2,2 нозологічної форми соматичної патології, проти 0,9 – в КГ.

Таким чином вивчення соматичного, акушерсько-гінекологічного анамнезу у вагітних досліджуваних груп показала достовірну відсутність між основними показниками ($p > 0,05$), що дає можливість порівнювати їх між собою.

Між тим, високий рівень обтяженості соматичного та гінекологічного анамнезу, зі свого боку на тлі HCV-інфекції, пояснює необхідність здійснення поставлених задач дослідження, зокрема розробки прегравідарної підготовки та ранньої профілактики порушень в фетоплацентарному комплексі під час вагітності у цих пацієнток.

5.2 Зміни психологічного стану у обстежених вагітних.

На підставі проведених нами досліджень та отриманих результатів була визначена тактика ведення жінок з ХГС у період вагітності, яка включала виявлення рівня інформованості жінки про захворювання, визначення тривоги та якості життя (ЯЖ), визначення рівня віремії в період вагітності

Внаслідок визначення рівня поінформованості про захворювання у вагітних із ХГС визначався обсяг санітарно-освітньої роботи. Після визначення рівня тривоги та ЯЖ та оцінки психосоматичного стану з використанням психометричного тестування, виявлялася група пацієнток, які потребують проведення психокорекції та направлення до лікаря-психотерапевта.

Слід зазначити, що основна роль у здійсненні психологічної підтримки належить лікареві-інфекціоністу, оскільки вагітна жінка з маркерами ХВГ насамперед прямує до цього фахівця. Динамічне спостереження жінок з ХГС у період вагітності проводилося акушер гінекологом та лікарем-інфекціоністом.

Насамперед, після верифікації діагнозу визначався рівень поінформованості пацієнток про хронічні гепатити. Оцінку рівня поінформованості про ХГС нами було проведено у 80 вагітних жінок на підставі основних сформульованих питань, які цікавили жінок при отриманні інформації про діагноз ХГС.

Цими питаннями були: 1) як відбувається зараження вірусами гепатитів С;

2) наскільки високий ризик заразити оточуючих; 3) як швидко відбувається прогрес вірусного гепатиту; 4) чи можливе лікування при хронічних гепатитах; 5) які ознаки захворювання на хронічний вірусний гепатит С; 6) який ризик зараження дитини та чи можна попередити інфікування дитини під час вагітності та пологів; 7) чи існують профілактичні щеплення проти вірусних гепатитів; 8) необхідність профілактичних щеплень для дитини та членів сім'ї; 9) чи можливий природний розродження при ХГС; 10) можливість та безпека грудного вигодовування.

Пацієнтки, у яких діагноз ХВГ було поставлено до настання справжньої вагітності, мали застарілу інформацію, отриману від лікарів різних спеціальностей. Потрібні зусилля, щоб переконати цих жінок. Наголошувалося на природному занепокоєнні за власне здоров'я, можливість ускладнень під час вагітності та пологів, здоров'я майбутньої дитини тощо. Звістка про наявність ХГС у частини пацієнток загострювала сімейні стосунки, викликала почуття провини, тривогу за здоров'я майбутньої дитини тощо. Частина вагітних приховували від подружжя наявність інфікування.

Основними джерелами інформації для вагітних жінок були: інтернет – 69 (86,2%), знайомі та родичі – 9 (11,2%) та лише у 2 (2,5%) – лікар. Інформацію в інтернеті жінки переважно отримували на форумах, а не на спеціальних сайтах для пацієнтів. Більшість пацієнток 71 (88,7%) знали, що ВГС може передаватися при контакті з кров'ю, але одночасно 23 (28,7%) вважали, що віруси можуть передаватися за будь-якого контакту з хворим і 13 (16,2%) – через посуд та харчові продукти. При цьому 19 (23,7%) вагітних із ХГС вважали, що вони є високозаразними для оточуючих.

Прогресування вірусного гепатиту під час вагітності хвилювало 23 (28,7%) пацієнтки. Вони на ранніх термінах вагітності (до 10-12 тижнів) не були впевнені про можливість збереження вагітності при вірусному гепатиті, вважаючи, що прогрес захворювання може бути дуже швидким. Про можливість лікування при ХГС знали лише 16 (20,0%) вагітних жінок. Це були переважно ті пацієнтки, яким діагноз було поставлено до настання вагітності. Вважали, що ХГС невиліковний 29 (36,2%) пацієнток.

Пацієнтки з вперше виявленим ХГС не помічали у себе якихось ознак захворювання, вважали себе здоровими. Ризик зараження дитини турбував всіх жінок. Частина пацієнток у I триместрі вагітності з'ясовували, чи потрібно робити аборт і розпочинати противірусну терапію, оскільки вважали, що зараження дитини відбувається у 100% випадків.

Більшість жінок 53 (66,2%) були впевнені, що їм буде необхідно проведення кесаревого розтину. Про можливість грудного вигодовування при ХГС знали лише 23 (28,7%) жінок. Це були виключно повторнородні жінки, яким діагноз ХГС було поставлено під час попередньої вагітності.

При зборі скарг, анамнезу життя та анамнезу захворювання виявлялися та обговорювалися ймовірні фактори ризику інфікування ВГС. Проводилось клінічне дослідження. Враховувалися дані огляду терапевта, акушера-гінеколога. Вагітні з ХГС отримували вичерпну інформацію щодо особливостей перебігу вагітності та пологів. Жінкам було рекомендовано обговорювати отриману інформацію із подружжям чи близькими родичами. У разі потреби останні запрошувалися для спільного обговорення інформації.

Ніхто з вагітних протягом гестаційного періоду самотійно не шукав зустрічі з психологом чи психотерапевтом, абсолютно всі жінки були поінформовані про шкідливий вплив на дитину психофармакологічних засобів та неприйнятність їх застосування у період вагітності.

Таким чином, було з'ясовано, що пацієнтки з ХГС, особливо першородні жінки, мають низький рівень поінформованості про вірусні гепатити, що може сприяти розвитку у них тривоги та стресу, дезадаптації у період вагітності.

Для виявлення групи вагітних жінок із ХГС, які потребують консультації лікаря-психотерапевта, проводилося визначення рівня тривоги. Психопрофілактичні заходи у обстежених вагітних були тісно пов'язані із санітарно-просвітницькою роботою. Низький рівень поінформованості у вагітних про своє захворювання, виявлений при первинному опитуванні, мабуть, мав важливу роль у розвитку тривоги та зниженні якості життя.

Для підвищення поінформованості вагітних жінок проводилася індивідуальна усна розмова про поширеність, фактори передачі вірусів гепатиту С, характер перебігу хвороби, у тому числі в період вагітності, а також можливості профілактики. Основним завданням лікаря акушер-гінеколога була профілактика передачі інфекції від матері до дитини. Крім того, проводилося планування спостереження дитини після народження, а також надавалася інформація про можливості протівірусної терапії після закінчення грудного вигодовування. За бажанням проводилося консультування сімейних пар. Було проведено обстеження контактних осіб, по бажанню вакцинація проти гепатиту В.

З урахуванням того, що надання необхідної інформації щодо ВГС не завжди було достатнім для усунення тривоги та напруги у вагітних І групи проводились психопрофілактичні заходи. Після встановлення діагнозу та психометричного тестування пацієнтки І групи при рівні тривоги (25 балів і більше) або за наявності тривоги при повторному тестуванні (14 балів і більше) прямували до лікаря-психотерапевта для уточнення психопатологічного стану. З вираженою тривогою (46 балів і більше) були направлені до лікаря-психотерапевта в І триместрі 3 (7,5%) пацієнтки І групи, у II триместрі направлялися до лікаря-психотерапевта всі вагітні з розвитком тривоги (14 балів і більше за шкалою HARS) - всі 40 (100,0%) вагітні І групи.

При розробці психопрофілактичних заходів, у вагітних І групи, враховувалися дані анамнезу (особистісні та індивідуально-психологічні особливості, освітній рівень, сімейний стан, акушерсько-гінекологічний анамнез, соматичні та психосоматичні захворювання), характерологічні особистісні особливості, а також рівень віремії та ризик вертикальної передачі.

При виражених психічних розладах і психосоматичних розладів спосіб корекції у обстежених вагітних І групи підбирався і проводився лікарем-психотерапевтом в індивідуальному порядку. У 33 (82,5%) пацієнток І групи використовувалася короткострокова індивідуальна психокорекція [83], спрямована на надання емоційної підтримки, вираження співчуття, роз'яснення причин

погіршення психічного стану, у 7 (17,5%) – довгострокова підтримуюча психотерапія.

Для реєстрації суб'єктивної динаміки психоемоційного стану проводилося порівняння результатів вихідного психологічного тестування, що включало шкалу Гамільтона (HARS) з метою оцінки рівня тривоги, опитувальник якості життя та оцінка якості життя за запитальником CLDQ, та результатів подальшого тестування у всіх обстежених пацієнток.

Оцінка психологічного статусу здійснювалася в I триместрі вагітності (до початку роботи з перинатальним психологом – для основної групи I групи), після завершення курсу психокорекційних заходів у I групі в III триместрі (28 – 32 тижні вагітності).

Оцінка ефективності психологічної підтримки у обстежених вагітних з HCV інфекцією I групи представлена на мал.5.4., 5.5, 5.6.

Показником ефективності заходів була динаміка психометричних показників на початку дослідження і перед пологами, що полягає в зниженні рівня сумарної тривоги ($p=0,012$) за Гамільтоном за рахунок нейровегетативної ($p=0,009$), психічної ($p=0,001$), соматичної тривоги ($p=0,016$) (рис.5.4).

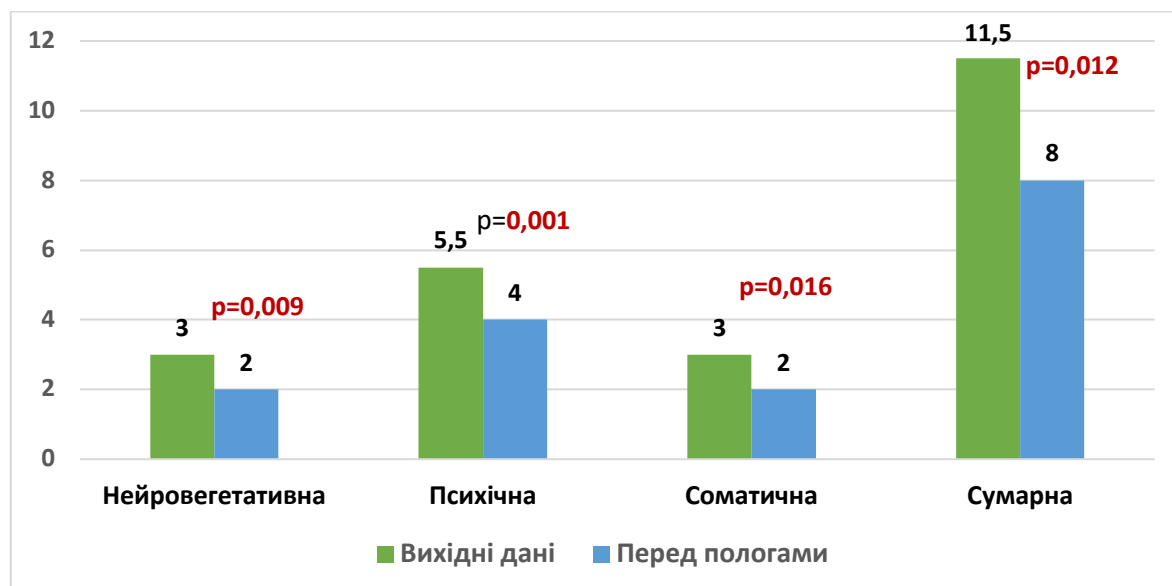


Рис.5.4 Динаміка показників за Гамільтоном (HARS) в I групі.

Динаміка показників якості життя (ЯЖ) у вагітних І групи показала значне підвищення сумарної оцінки ЯЖ за рахунок психічного ($p=0,046$) та соціального ($p=0,034$) статусу (рис.5.5).

Визначення ЯЖ з опитальника CLDQ (рис.5.6) показало підвищення у вагітних І групи сумарної оцінки CLDQ ($p=0,018$) за рахунок зменшення соматичних симптомів ($p=0,043$), поліпшення емоційного функціонування ($p=0,026$), зменшення занепокоєння ($p=0,026$). Пологи у всіх вагітних І групи протікали без виражених емоційних заворушень, випадків розвитку післяпологової депресії не було виявлено.

Оцінка шкали самопочуття, виконана в І триместрі вагітності, продемонструвала знижені показники відповідного критерію серед пацієнток обох досліджуваних груп. Обидва значення не перевищували рекомендований рівень у 4 бали та складали в І групі - $3,80 \pm 1,42$ [95% ДІ:3,34–4,25] проти $3,95 \pm 1,42$ [95% ДІ:3,50–4,39] в II групі дослідження, ($p>0,05$).

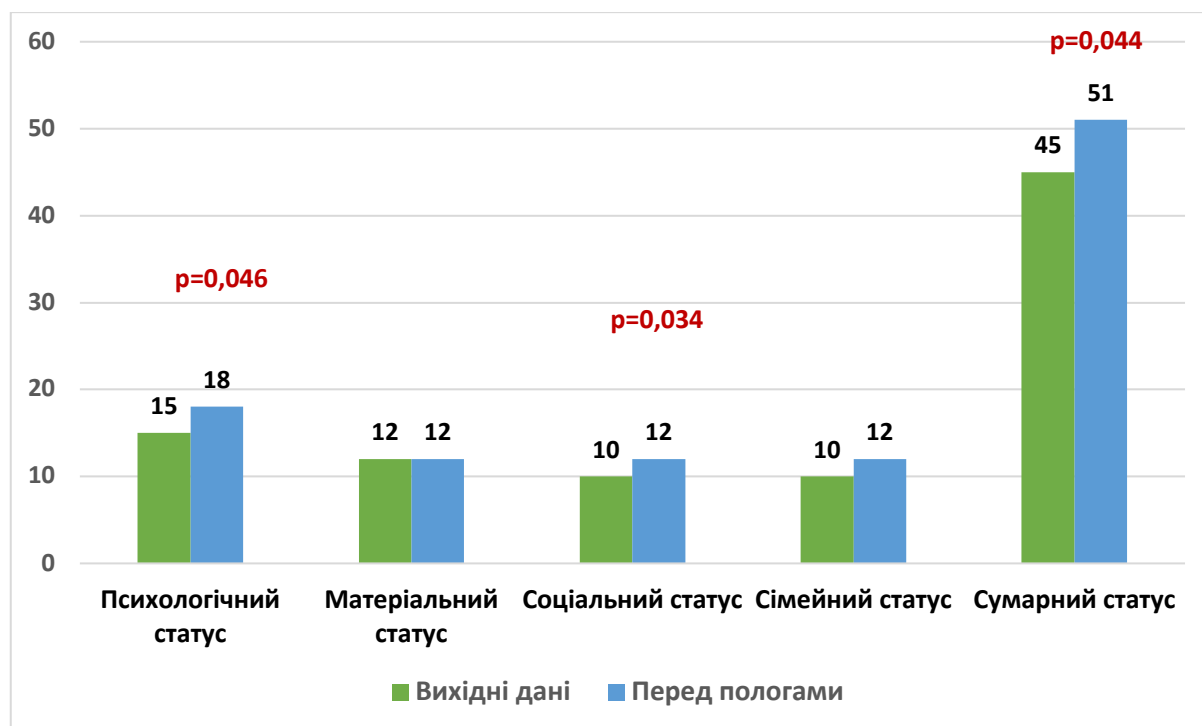


Рис.5.5. Динаміка показників якості життя (ЯЖ) у вагітних І групи.

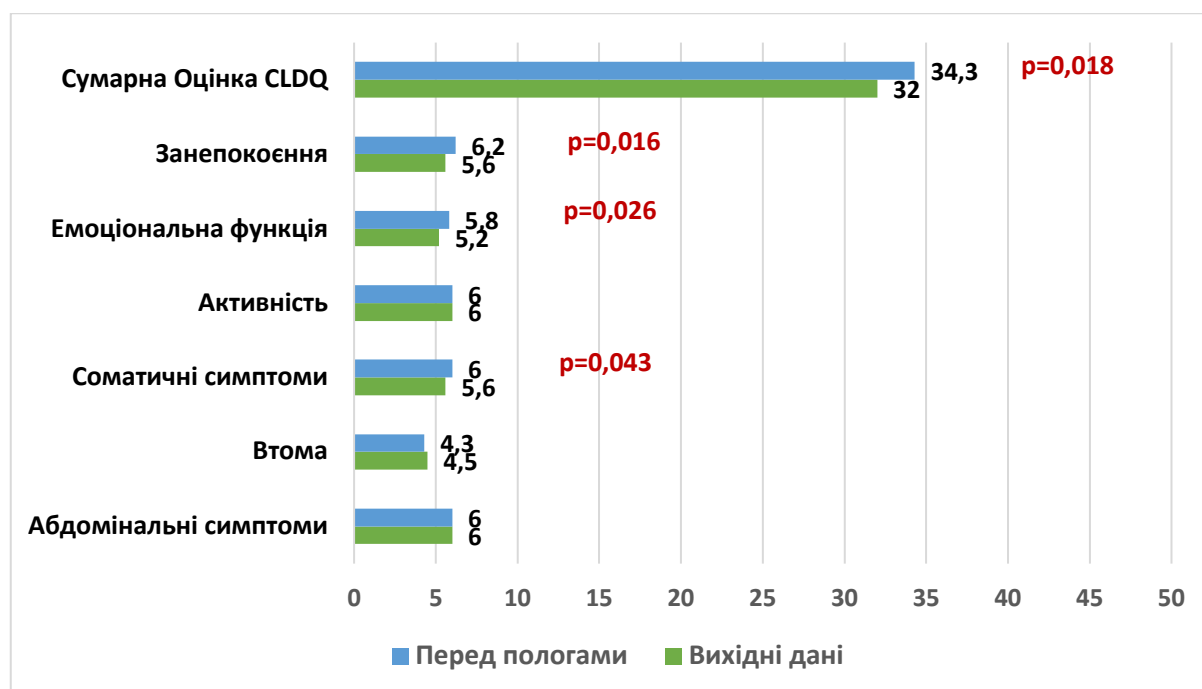


Рис.5.6 Динаміка показників CLDQ у вагітних з I групи.

Після проведення психокорекційних заходів в I групі дослідження в II триместрі вагітності, вагітні повторно пройшли опитування, аналіз якого продемонстрував статистично значиме зростання цього показника у пацієток I групи в порівнянні з даними отриманими в I триместрі (до проведення психокорекції).

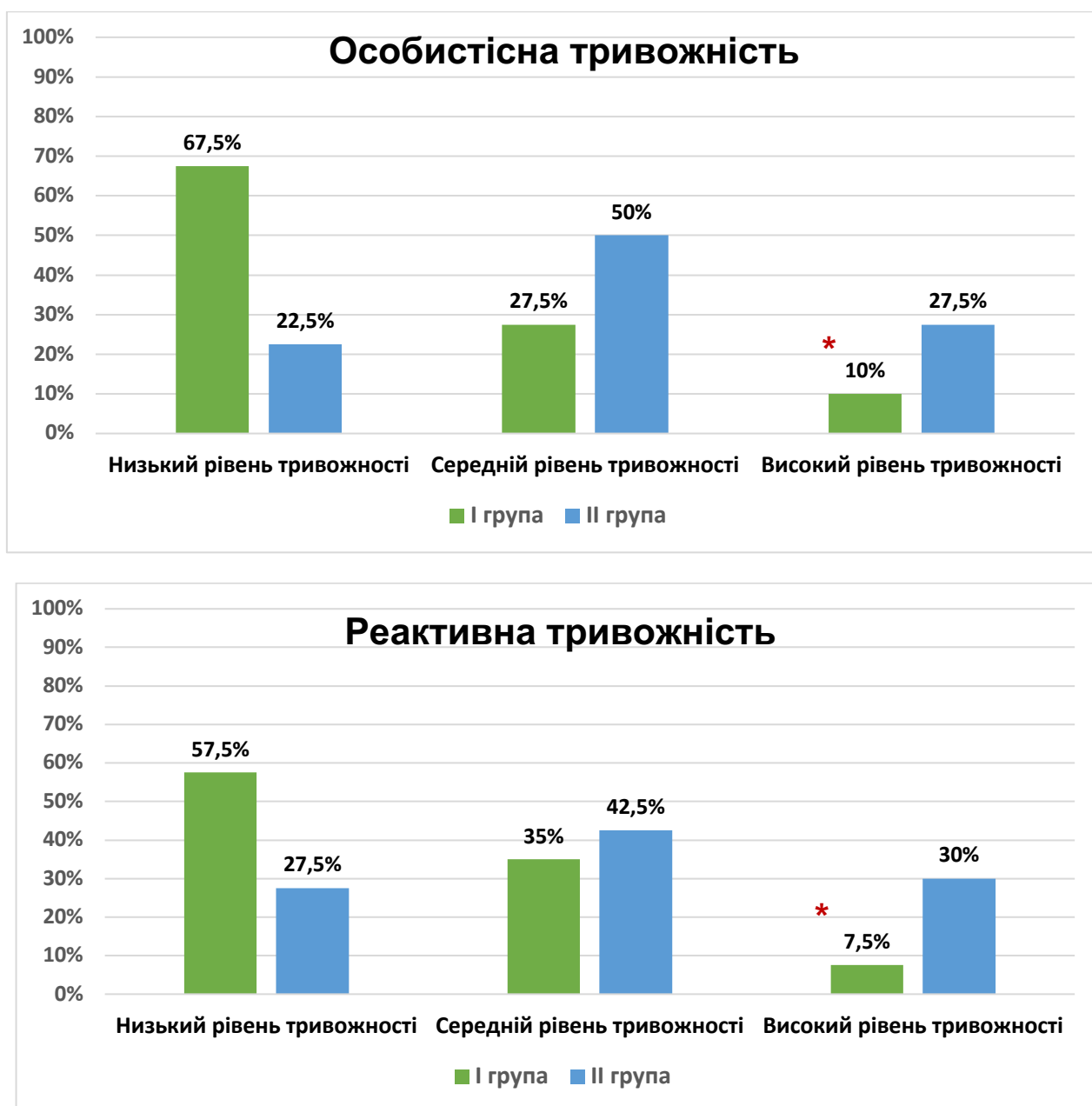
У результаті показник склав $4,68 \pm 1,64$ [95% ДІ: 4,15–5,20], що перевищило умовне граничне значення 4 бали, що вказує на те, що стан пацієток задовільний за цим критерієм, і $p < 0,001$. У пацієток другої групи було виявлено незначне зниження відповідної оцінки параметра порівняно з попереднім показником, який становив $3,83 \pm 1,42$ [95% ДІ: 3,37 - 4,28], порівняно з показником у першому триместрі, який становив $3,95 \pm 1,42$ [95% ДІ: 3,50 - 4,39]. Відмінності не були статистично значущими. У другому триместрі було виявлено статично достовірну різницю в оцінках шкали самопочуття пацієнтів із I основної групи та II групи порівняння: показники в I групі були достовірно вищими, ніж у II групі ($p < 0,05$). У результаті оцінки самопочуття пацієток у третьому триместрі вагітності було виявлено, що показники пацієток із першої основної групи дещо зросли та залишилися значно вищими порівняно з показниками в першому триместрі, які

склали $4,88 \pm 1,56$ [95% ДІ: 4,38 - 5,37]. Що стосується пацієток другої групи, значення значно відрізнялося від значення в першому триместрі і становило $3,19 \pm 1,05$ [95% ДІ: 2,84 - 3,54], що вказує на те, що загальне самопочуття пацієток у цій групі погіршилося. Це демонструє статистичні відмінності параметра між двома групами пацієнтів ($p < 0,001$).

Значна кількість вагітних у групах дослідження за показниками параметрів особистісної тривожності мала середнім рівень, це свідчить про те, що пацієнтки були більш схильні до адекватних реакцій, спрямованих на адаптацію до зміненого середовища. З іншого боку, у обох досліджуваних групах була порівняно висока частка пацієток з параметрами особистісної тривожності низького рівня, що може бути пов'язано з тим, що жінки не достатньо критично сприймають своє навколишнє середовище.

Аналіз дослідження проведеного за шкалою Спілбергера-Ханіна у III триместрі у обстежених пацієток відображає наступну динаміку змін показників особистісної та реактивної тривожності (рис.5.7).

Після завершення етапу системних корекційних заходів була проведена повторна оцінка показників особистісної та реактивної тривожності в III триместрі вагітності. Було відмічено, статистично достовірні відмінності за часткою жінок з високим рівнем особистісної тривожності (≥ 46 балів) між пацієнтками I та II груп – 10% (4 пацієнтки) та 27,5% (11 пацієток) відповідно, $p < 0,001$. Також варто зазначити, що частка жінок з високим рівнем реактивної тривожності (≥ 46 балів) у I групі є достовірно нижче у порівнянні з такою в II групі дослідження: 3 (7.5%) випадків проти 12 (30,0%) випадків відповідно, $p < 0,001$.



Примітка: * - достовірність до II групи $p < 0,001$.

Рис.5.7 Загальна оцінка тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна у обстежених пацієнток у III триместрі вагітності (%).

На всіх етапах спостереження нами підтримувався телефонний контакт із вагітними з ХГС з метою роз'яснення питань щодо самопочуття, лабораторних аналізів, проводилася емоційна підтримка пацієнток. Перед пологами проводилося обговорення питань, що хвилюють пацієнтку. Роз'яснювалися можливість і переваги грудного вигодовування при ХГС, розроблялася тактика з профілактики тріщин

сосків. Більшість пацієнток на цьому етапі готувалася до пологів, виражених психопатологічних проявів немає, або симптоматика психічних розладів носила стертий характер, з якою пацієнтки могли самостійно справлятися. Емоційна та психологічна підтримка вагітних з ХГС, підвищення поінформованості про своє захворювання, можливості профілактики та в подальшому лікуванні сприяли зниженню рівня тривоги та підвищенню якості життя пацієнток.

Таким чином, показники особистісної та реактивної тривожності серед вагітних І групи знизилися завдяки психокорекційним заходам. Це вказує на тривалу нормалізацію адаптивних реакцій пацієнтів.

5.3 Зміни імунологічного стану у обстежених вагітних.

Поширення HCV-інфекції серед населення сприяло збільшенню інфікування вагітних жінок. Профілактика передачі інфекції від матері до дитини є важливою проблемою охорони здоров'я. Основним фактором ризику передачі інфекції під час вагітності є рівень віремії при ХВГ. Відома роль клітинного та гуморального імунітету та цитокінового профілю в імунопатогенезі HCV-інфекції проте маловивченою є роль імунної системи у підтримці рівня вірусної реплікації при HCV-інфекції у період вагітності [8, 9].

Відомо, що високі рівні материнського ІФН протягом вагітності можуть захищати плід від передачі інфекції, тому з цією метою в останні роки успішно застосовують рекомбінантні ІФН [13, 14]. що дозволяє віднести їх до поліфункціональних біорегуляторів широкого спектру дії та гомеостатичним агентам. Є поодинокі роботи з вивчення ефективності Віферону у вагітних для зниження вертикальної передачі HCV-інфекції. Але, незважаючи на проведення імунопрофілактики, передача HCV-інфекції від матері до дитини все ж відбувається. Застосування аналогів нуклеозидів при HCV-інфекції призводить до зниження рівня вірусного навантаження та ризику передачі інфекції від матері до дитини [44, 48].

Стандартна протівірусна терапія HCV-інфекції протипоказана під час вагітності. Інтерферон, що містять препарати в супозиторіях, можуть бути використані при HCV-інфекції у III триместрі вагітності для профілактики вертикальної передачі інфекції [97].

Ми вивчили вплив імунокоригуючої терапії в III триместрі на показники імунного статусу у вагітних із вірусною гепатит С (HCV)-інфекцією для профілактики вертикальної трансмісії вірусу гепатиту С від матері до дитини. Проведено проспективний клініко-статистичний аналіз імунного статусу в 28 та 36 тижнів вагітності у 57 жінок із HCV-інфекцією, які були поділені на групи: I група - 28 вагітних, які отримували Рекомбінантний ІФН- α 2, II група – 29 вагітні, які не отримували його.

Рекомбінантний ІФН- α використовується для терапії різних неспецифічних запальних захворювань жіночої статеві сфери, у тому числі при вагітності: при внутрішньоутробній інфекції, інфекціях уrogenітального тракту у вагітних. Є досвід клінічного застосування його при високому ризику внутрішньоутробного інфікування, при інфекційних ускладненнях у вагітних, у тому числі при рецидивному генітальному герпесі та кандидозі, при багатоводді та маловодді інфекційного. Всі зазначені характеристики послужили основою вибору рекомбінантного альфа-2 інтерферону для профілактичного використання у вагітних із HCV-інфекцією з метою зниження ризику передачі інфекції від матері до дитини [68].

Препарат призначався вагітним із HCV-інфекцією при позитивних результатах ПЛР та вірусному навантаженні ($>10^5$ копій/мл): 1 курс – з 28-30 тижнів по 2 свічки 2 рази ректально 10 днів; 2 курс - з 36-37 тижнів по 2 свічки 2 рази ректально 10 днів.

Термін початку прийому препарату зумовлювався тим, що при HCV-інфекції ризик передачі інфекції на ранній стадії вагітності низький. Матері з HCV-інфекцією зазвичай передають вірус у перинатальний період, найчастіше під час пологів [18]. Тому доцільним було проведення профілактичної медикаментозної терапії у III триместрі вагітності, з початку перинатального періоду (28 тижнів). Крім того, вплив лікарських препаратів у цей період на плід набагато нижчий, ніж у I та II триместрах [150].

Рівень вірусного навантаження $>10^5$ копій/мл було обрано до 28 тижнів гестації. В I групі вагітних кількість пацієнток склала 28 (70,0%) випадків, в II групі

– 29 (72,5%) випадків. За даними літератури, вірусне навантаження більше 10^5 – 10^6 копій/мл є загрозливою вертикальною передачею вірусів гепатиту С [151].

Добова доза 2 свічки 2 рази на добу (у перерахунку на ІФН- α 2 млн. МЕ) тривалістю курсу в 10 днів є максимально допустимою за схемами, що застосовуються у вагітних жінок. Нижча доза може забезпечити досягнення необхідного вірусологічного ефекту.

Проведена оцінка імунного статусу до призначення (28 тижнів) інтерферону (ІФН) та після призначення I курсу препарату (36 тижнів). Середні показники клітинного імунітету у вагітних із HCV-інфекції на фоні застосування інтерферону наведено у таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Субпопуляції лімфоцитів у обстежених вагітних на тлі імунотерапії ($M \pm m$)

Показники		Групи					
		I група n=28		II група n=29		КГ n=30	
		28 тиж.	36 тиж.	28 тиж.	36 тиж.	28 тиж.	36 тиж.
CD3 ⁺	%	77,9 $\pm$ 0,6	80,0 $\pm$ 0,7	78,0 $\pm$ 0,9	78,9 $\pm$ 1,0	78,9 $\pm$ 1,0	78,1 $\pm$ 0,9
	Абс.ч.	1,6 $\pm$ 0,07	1,72 $\pm$ 0,08	1,71 $\pm$ 0,05	1,80 $\pm$ 0,07	1,75 $\pm$ 0,16	1,63 $\pm$ 0,04
CD3 ⁺ /CD4 ⁺	%	46,8 $\pm$ 0,9	48,9 $\pm$ 0,9	47,6 $\pm$ 0,9	49,0 $\pm$ 1,0	49,7 $\pm$ 1,0	49,7 $\pm$ 0,8
	Абс.ч.	0,94 $\pm$ 0,07	1,10 $\pm$ 0,06	0,95 $\pm$ 0,03	1,13 $\pm$ 0,05	1,10 $\pm$ 0,09	1,04 $\pm$ 0,03
CD3 ⁺ /CD8 ⁺	%	33,2 $\pm$ 0,9*	27,9 $\pm$ 0,9**	30,1 $\pm$ 0,6	31,9 $\pm$ 0,8*	27,6 $\pm$ 0,9	28,0 $\pm$ 0,9
	Абс.ч.	0,68 $\pm$ 0,06	0,60 $\pm$ 0,03**	0,62 $\pm$ 0,03	0,74 $\pm$ 0,04*	0,62 $\pm$ 0,08	0,55 $\pm$ 0,02
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	%						
	Абс.ч.	1,52 $\pm$ 0,09*	1,78 $\pm$ 0,09**	1,63 $\pm$ 0,06*	1,56 $\pm$ 0,05*	1,87 $\pm$ 0,07	1,84 $\pm$ 0,07
CD3 ⁻ /CD16 ⁺	%	8,2 $\pm$ 0,5	7,9 $\pm$ 0,6	8,0 $\pm$ 0,3	7,4 $\pm$ 0,4*	8,5 $\pm$ 0,5	8,6 $\pm$ 0,4
	Абс.ч.	0,16 $\pm$ 0,02	0,18 $\pm$ 0,02	0,17 $\pm$ 0,03	0,15 $\pm$ 0,02*	0,18 $\pm$ 0,01	0,18 $\pm$ 0,01
CD19 ⁺	%	10,9 $\pm$ 0,6	11,1 $\pm$ 0,7	10,0 $\pm$ 0,7	11,6 $\pm$ 0,7	10,4 $\pm$ 0,7	10,4 $\pm$ 0,7
	Абс.ч.	0,23 $\pm$ 0,02	0,22 $\pm$ 0,02	0,21 $\pm$ 0,02	0,28 $\pm$ 0,02	0,22 $\pm$ 0,02	0,22 $\pm$ 0,02

Примітка: * $p < 0,05$ - достовірність відмінностей показників при порівнянні з КГ;

** $p < 0,05$ – достовірність відмінностей показників у порівнянні з II групою.

Дослідження показників імунного статусу в 28 тижнів вагітності не виявило достовірних відмінностей показників у досліджуваній групі (I група) та групі порівняння (II група), таблиця 5.2. Однак була виявлена достовірна різниця між початковим рівнем середніх показників КГ відносно показника CD4⁺/CD8⁺

($p<0,05$) та показника $CD4^+/CD8^+$ ($p<0,05$), які були підвищенні відносної кількості $CD3+CD8^+$ у I групі ($p=0,012$) та зниження показника $CD4^+/CD8^+$ у I групі ($p=0,027$) та у II групі ($p=0,043$).

Динаміка зміни показників імунного статусу в групах вагітних жінок показала наступне. порівняно з вихідним рівнем 28 тижнів. У I групі вагітних жінок, які отримують профілактичну терапію інтерфероном, було виявлено зниження відносного вмісту $CD8^+$ -лімфоцитів у 36 тижнів при та HCV-інфекції ($p=0,032$) порівняно з вихідним рівнем 28 тижнів. При цьому показники відносного та абсолютного вмісту $CD8^+$ -лімфоцитів у 36 тижнів вагітності у жінок I групи були достовірно нижчими, ніж відповідні показники у II групі ($p<0,05$) і не відрізнялися від аналогічних показників КГ.

Імунорегуляторний індекс (ІРІ) - відношення $CD4^+/CD8^+$ у вагітних I групи підвищився і був достовірно вищим у 36 тижнів гестації порівняно з вихідним рівнем при HCV-інфекції ($p=0,034$) При цьому різниця між середніми показниками ІРІ в 36 тижнів вагітності у вагітних I групи та II групи порівняння була достовірною ($p=0,007$) (табл.5.3).

Таблиця 5.3

**Зміни імунорегуляторного індексу (ІРІ) у обстежених вагітних на тлі
імунотерапії (%)**

Термін вагітності	ІРІ	Групи дослідження		Разом
		I група, n=28	II група, n=29	
28 тижнів	< 1,5	14 (50%)	13 (44,8%)	27 (47,4%)
	≥ 1,5	14 (50%)	16 (55,2%)	30 (52,6%)
	$\chi^2=0,55$; $p=0,461$			
36 тижнів	< 1,5	7 (25,0%)	18 (62,1%)	25 (43,8%)
	≥ 1,5	21 (75,0%)	11 (37,9%)	32 (56,2%)
	$\chi^2=24,87$; $p<0,001$			

Як зазначено в таблиці 5.3, якщо вихідні показники ІРІ за частотою зниження у досліджуваній групі вагітних І групи та ІІ групою порівняння не відрізнялися, то до 36 тижнів гестації частота зниження показника ІРІ у вагітних, які отримували інтерферон, була достовірно нижчою, ніж у групі порівняння ($p<0,001$). Відношення шансів (ВШ) для нормалізації ІРІ при застосуванні інтерферону порівняно з групою порівняння склала для вагітних І групи ВШ 4,26 (95% ДІ: 1,56-11,35, $p<0,001$).

Дослідження гуморального імунного статусу у вагітних жінок із НСВ-інфекції не виявило суттєвих відмінностей у групах. Рівні ЦІК у 28 тижнів достовірно не відрізнялися у досліджуваних групах ($p>0,05$). В І групі вагітних показники ЦІК не мали різниці з аналогічними показниками КГ у 36 тижнів гестації ($p>0,05$). У 36 тижнів рівні ЦІК у ІІ групі порівняння були вищими за аналогічні показники КГ ($p<0,05$) та І групи ($p<0,05$) (таблиця 5.4).

Таблиця 5.4

**Вміст імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у
обстежених вагітних на тлі імунотерапії ($M\pm m$)**

Групи	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	ЦІК, ед.
І група n=28				
28 тижнів	1,31±0,12	1,89±0,17	15,45±1,60	41,2±2,5
36 тижнів	1,49±0,12	1,73±0,08	13,95±0,91 [^]	36,3±1,6**
ІІ група n=29				
28 тижнів	1,35±0,08	1,86±0,16	17,23±1,82	40,5±2,4
36 тижнів	1,57±0,13	1,75±1,0	15,36±0,88	46,0±2,8*
КГ n=30				
28 тижнів	1,39±0,12	1,73±0,14	12,52±0,76	39,1±1,5
36 тижнів	1,56±0,13	1,83±0,04	13,04±0,75	39,2±1,3

* $p < 0,05$ - достовірність відмінностей показників при порівнянні з КГ; ** $p < 0,05$ – достовірність відмінностей показників у порівнянні з II групою.

Визначення рівня ІФН- α сироватці крові у досліджуваних вагітних показало нижчі показники в обох групах у 28 тижнів при порівнянні з показниками КГ ($p < 0,001$) (таблиця 5.5).

Після застосування I курсу профілактичної терапії інтерфероном в I групі середній показник рівня ІФН- α в 36 тижнів гестації значно відрізнявся від вихідного рівня ($p < 0,001$) та від аналогічного показника групи порівняння ($p = 0,003$).

Таблиця 5.5.

Рівень ІФН- α у обстежених вагітних на тлі імунотерапії ($M \pm m$)

Термін вагітності	I група n=28	II група n=29	КГ n=30	P гр.I-II	P гр.I-КГ	P гр.II-КГ
28 тижнів	1,12 $\pm$ 0,30	1,62 $\pm$ 0,28	3,99 $\pm$ 0,30	0,224	<0,001	<0,001
36 тижнів	4,42 $\pm$ 0,29	1,50 $\pm$ 0,29	3,71 $\pm$ 0,41	0,003	0,564	<0,001

У II групі вагітних показники ІФН- α в 36 тижнів гестації залишалися на низькому рівні і були значно нижчими при порівнянні з аналогічними показниками КГ ($p < 0,001$).

Таким чином, призначення профілактичної імунної терапії вагітним жінкам із HCV-інфекції супроводжувалося перед пологами нижчими показниками кількості CD8⁺-лімфоцитів та вищими показниками імунорегуляторного індексу CD4⁺/CD8⁺ та рівня ІФН- α у сироватці крові.

Висновки

Активация гуморального імунітету супроводжувалася підвищенням рівнів IgM та IgG, виявлено підвищення рівня ЦІК.

У вагітних жінок із HCV-інфекцією у III триместрі визначено зниження продукції ІФН- α , протизапальних цитокінів.

Призначення профілактичної імунної терапії вагітним із HCV-інфекцією сприяло зниженню показників CD8⁺-лімфоцитів та підвищенню IPI, а також підвищенню рівня ІФН- α .

5.4 Клінічна та лабораторна оцінка ефективності застосованого алгоритму у обстежуваних вагітних.

Для досягнення кращих наслідків розродження вагітних із HCV-інфекцією потрібно використати комплексний підхід, де індивідуальні особливості кожної вагітної мають надважливе значення для зменшення частоти акушерських та перинатальних наслідків, в цій групі пацієнток.

Враховуючи клінічну ефективність запропонованих профілактичних заходів, важливо відмітити, що алергічні та інші індивідуальні реакції були відсутні. Ми вирішили провести аналіз порівняльних характеристик у I та II групах, для підтвердження клінічної ефективності запропонованого алгоритму.

Особливості плину гестації серед жінок обстежуваних груп приведені в таблиці 5.6.

Таблиця 5.6

Перебіг вагітності у обстежених пацієнток (абс.ч.,%)

Показники	I група n=40	II група n=40	P	χ^2
Ранній токсикоз	2(5,0)	4 (10,0)	<0,05	6,24
Загроза переривання вагітності	5 (12,5)	9 (22,5)	<0,001	12,75
Гестаційна анемія	7 (17,5)	12 (30,0)	<0,001	21,45
Прееклампсія	3 (7,5)	6 (15,0)	<0,05	8,87
Плацентарна недостатність	6 (15,0)	13 (32,5)	<0,001	19,56
Набряки вагітних	5 (12,5)	13 (32,5)	<0,05	15,73
Внутрішньопечінковий холестази вагітних	2 (5,0)	5 (12,5)	<0,05	11,23

Так, ранній токсикоз спостерігався у 2 (5,0%) вагітних, які отримували запропоновану нами прегравідарну підготовку та коригуючу терапію (I група), що було в 2 рази менше ($p<0,05$), ніж серед вагітних II групи 4 (10,0%).

Лише 5 (12,5%) вагітних I групи мали клінічні ознаки загроз переривання. Цей показник вірогідно ($p<0,001$) відрізнявся від показника 9 (22,5%) вагітних II групи, що свідчить про те, що медикаментозне лікування не було достатньо ефективним у вагітних II групі. I група мала 7 (17,5%) випадків гестаційної анемії, тоді як II група вагітних мала 12 (30,0%) випадків ($p<0,001$). Наявні розбіжності клінічного перебігу вагітності були верифіковані під час оцінки гормонального фону та цілком співпадали з результатами ультразвукового обстеження.

Згідно результатів отриманих, преєклампсія мала місце у 3 (7,5%) вагітних I групи, що було вірогідно нижче ($p<0,05$), ніж в II групі 6 (15,0%) випадків.

Незважаючи на здійснюване динамічне спостереження і проведення комплексної медикаментозної корекції порушень в фетоплацентарному комплексі, у вагітних I групи була діагностована плацентарна недостатність в 6 (15,0%) випадків, але цей показник був вірогідно нижчим ($p<0,05$), порівняно з даними в II групі пацієнток - 13 (32,5%) випадків, ($p<0,001$), що в 2,2 рази менше.

Таке ускладнення вагітності як внутрішньопечінковий холестаз вагітних спостерігався в 2,5 рази менше у вагітних I групи порівняно з показниками II групи – 2 (5,0%) випадків проти 5 (12,5%) випадків відповідно, $p<0,05$.

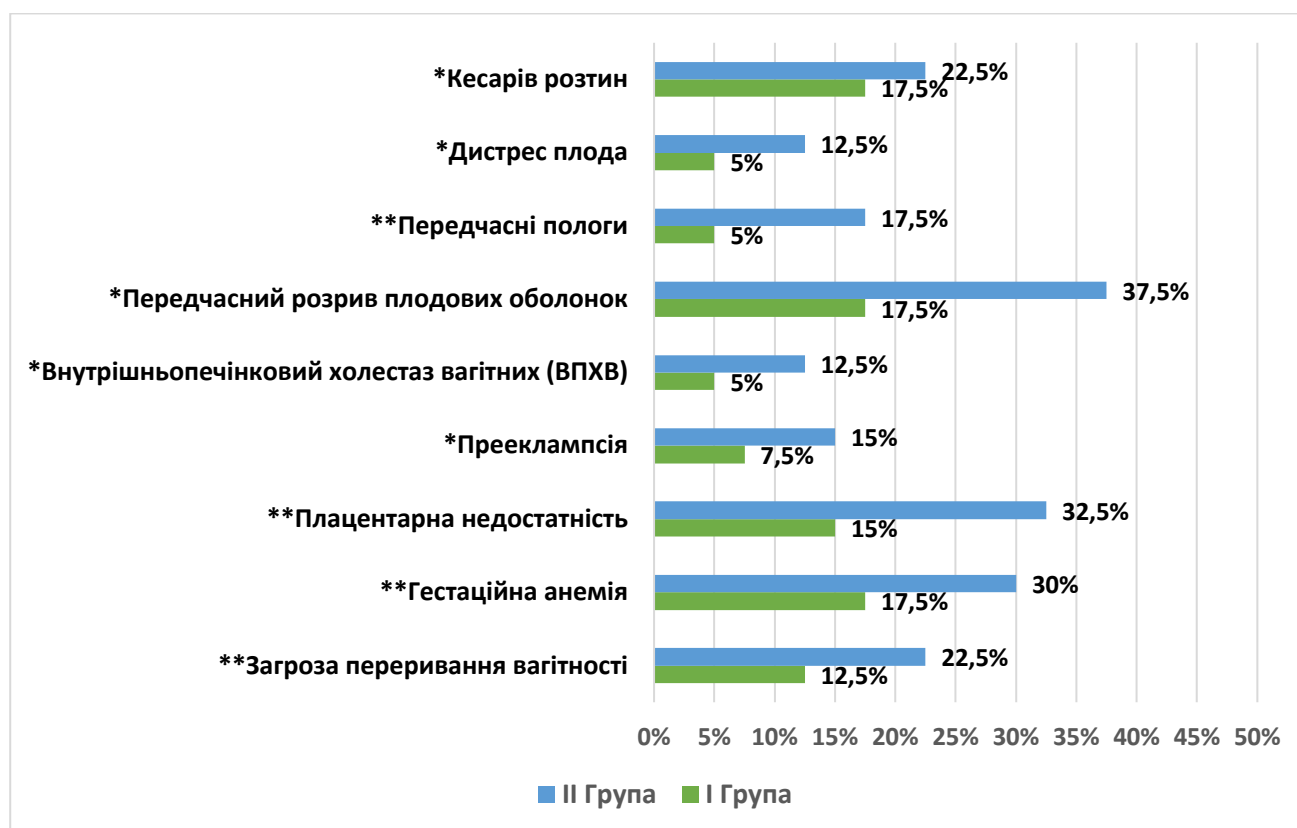
Таблиця 5.7

Перебіг пологів у обстежених вагітних (абс.ч., %)

Показники	I група n=40	II група n=40	P	χ^2
Передчасний розрив плодових оболонок	7 (17,5)	15 (37,5)	$<0,05$	10,28
Раннє вилиття навколоплідних вод	2 (5,0)	3 (7,5)	$>0,05$	-
Аномалії пологової діяльності	3 (7,5)	4 (10,0)	$>0,05$	-
Передчасні пологи	2 (5,0)	7 (17,5)	$<0,001$	5,46
Передчасне відшарування	-	2 (5,0)	$>0,05$	-

плаценти				
Дистрес плода	2 (5,0)	5 (12,5)	<0,05	3,84
Кесарів розтин	7 (17,5)	9 (22,5)	<0,05	8,64
Крововтрата в пологах, мл	340±40,0	390,0±50,0	p<0,05	6,34

Щодо основних ускладнень в пологах, то, завдяки впровадженню прегравідарної підготовки та проведеної в динаміці гестації комплексної медикаментозної корекції дисадаптаційних порушень в фетоплацентарному комплексі, вдалось знизити в I групі частоту передчасного розриву плодових оболонок в 2,4 рази; аномалій пологової діяльності – в 2,2 рази, передчасних пологів в 3,5 рази, дистресу плоду в пологах – у 2,5 разів, маткових кровотеч – в 2,5 рази. Середня крововтрата в I групі була вірогідно меншою та дорівнювала 340,0±40,0 мл, проти 390,0±50,0 мл ($p<0,05$).



Примітка: * $p<0,05$, ** $p<0,001$.

Рис.5.8 Клінічна ефективність прегравідарної підготовки та тактики ведення вагітності у пацієнток I групи.

Аналізуючи терапевтичну (лабораторну) ефективність застосованого алгоритму ведення у досліджуваних вагітних І групи, проведено оцінку загального та біохімічного аналізів крові у 27-28 тижнів та в 38-39 тижнів та у групі порівняння в аналогічні терміни гестації (табл 5.8) .

Таблиця 5.8

Показники загального аналізу крові у досліджуваних вагітних ($M \pm m$)

Показники	I група n=40	II група n=40	P
Еритроцити $\times 10^{12}/л$ 27-28 тиж. 38-39 тиж.	$3,6 \pm 0,03$ $3,9 \pm 0,05$	$3,4 \pm 0,05$ $3,1 \pm 0,03$	$<0,05$
Гемоглобін г/л 27-28 тиж. 38-39 тиж.	$128 \pm 1,2$ $134 \pm 1,3$	$112 \pm 1,3$ $100 \pm 1,2$	$<0,001$
Тромбоцити $\times 10^9/л$ 27-28 тиж. 38-39 тиж.	$232,4 \pm 5,8$ $244,0 \pm 6,2$	$238,6 \pm 6,2$ $239,4 \pm 5,4$	0,771
Лейкоцити $\times 10^7/л$ 27-28 тиж. 38-39 тиж.	$8,6 \pm 0,3$ $8,9 \pm 0,4$	$9,2 \pm 0,4$ $9,4 \pm 0,3$	0,727
Еозінофіли % 27-28 тиж. 38-39 тиж.	$1,6 \pm 0,2$ $1,8 \pm 0,4$	$2,2 \pm 0,3$ $2,4 \pm 0,4$	0,397
Нейтрофіли % 27-28 тиж. 38-39 тиж.	$63,2 \pm 1,9$ $64,8 \pm 1,7$	$62,3 \pm 1,7$ $65,3 \pm 1,6$	0,537
Лімфоцити % 27-28 тиж. 38-39 тиж.	$30,0 \pm 1,6$ $28,8 \pm 1,4$	$31,2 \pm 1,8$ $32,4 \pm 1,4$	0,274
Моноцити % 27-28 тиж. 38-39 тиж.	$5,2 \pm 0,4$ $5,4 \pm 0,5$	$5,5 \pm 0,6$ $4,8 \pm 0,2$	0,173
ШОЕ мм/г 27-28 тиж. 38-39 тиж.	$24,8 \pm 2,3$ $26,4 \pm 2,5$	$20,8 \pm 1,5$ $26,4 \pm 1,3$	0,456

Як видно з даних, представлених у таблиці 5.8, показники загального аналізу крові в порівнюваних групах не мали значних відмінностей у аналогічні періоди гестації, крім рівня еритроцитів в 38-39 тижнів - $3,9 \pm 0,05$ проти $3,1 \pm 0,03$, ($p < 0,05$) та гемоглобіну $134 \pm 1,3$ г/л проти $100 \pm 1,2$ г/л, $p < 0,001$. Клінічно це проявлялось достовірним зниженням частоти розвитку гестаційної анемії у вагітних I групи в 1,7 рази, ($p < 0,001$).

Що стосується біохімічних показників, згідно з даними, представленими в таблиці 5.9, у I групі вагітних було відмічено зниження середнього рівня АЛТ та АСТ у 1,7 рази порівняно з вихідним рівнем. При цьому середні показники АЛТ були в 1,6 рази нижчими, ніж у групі порівняння (II група) в аналогічний період гестації ($p = 0,011$), а АСТ - у 1,5 рази ($p = 0,045$). Клінічно це проявлялося достовірним зниженням в I групі вагітним частоти розвитку внутрішньопечінкового холестазу вагітних в 2,5 рази, $p < 0,05$).

Таблиця 5.9

Показники біохімічного аналізу крові у досліджуваних вагітних ($M \pm m$)

Показники	I група n=40	II група n=40	P
Загальний білок г/л			
27-28 тиж.	$3,6 \pm 0,03$	$3,4 \pm 0,05$	0,904
38-39 тиж.	$3,9 \pm 0,05$	$3,1 \pm 0,03$	0,103
Загальний білірубін			
мкмоль/л	$12,54 \pm 1,48$	$11,24 \pm 0,75$	0,184
27-28 тиж.	$10,86 \pm 1,20$	$10,70 \pm 0,68$	0,294
38-39 тиж.			
АЛТ, МЕ/л			
27-28 тиж.	$38,40 \pm 5,20$	$38,86 \pm 4,06$	
38-39 тиж.	$22,16 \pm 1,64$	$34,94 \pm 4,82$	0,011
АСТ, МЕ/л			
27-28 тиж.	$36,55 \pm 6,24$	$38,42 \pm 4,86$	
38-39 тиж.	$20,67 \pm 1,84$	$30,66 \pm 4,22$	0,045

Таблиця 5.10

**Рівень вільного некон'югованого естріолу у обстежених вагітних (нмоль/л,
M±m)**

Показники	I група n=40	II група n=40	P
28 тижнів	7,79±0,80	6,54±0,39	0,142
32 тижня	12,36±1,72	9,18±0,42	0,054
36 тижнів.	18,69±1,45	16,20±0,97	0,01

Як зазначено в таблиці 5.10, рівень некон'югованого естріолу у 36 тижнів був достовірно вищим у вагітних I групи ($p=0,01$), проти цього показника в II групі, групі порівняння.

Як представлено в таблиці 5.11, рівень ПАМГ у вагітних I групи, у 32 і 36 тижнів був достовірно нижчим, ніж у групі порівняння ($p<0,001$), і не мав значних відмінностей із групою контролю. У той час як у вагітних II групи відбувалося підвищення рівня ПАМГ протягом III триместру, в I групі він був достовірно нижчим ($p<0,001$), ніж у II групі.

Таблиця 5.11

**Рівень плацентарного альфа-мікроглобуліну у обстежених вагітних (нг/мл,
M±m)**

Показники	I група n=40	II група n=40	P
28 тижнів	11,01±1,35	12,75±0,54	0,200
32 тижня	12,15±1,48	25,31±1,23	<0,001
36 тижнів	9,43±0,81	30,75±1,14	<0,001

Таким чином, застосована прегравідарна підготовка та профілактика порушень в ФПК комплексі у вагітних I групи у III триместрі вплинула на рівень еритроцитів, гемоглобіну, достовірно знижувало показники амінотрасфераз у цих,

що збігається із гепатопротективною дією ІФН. У вагітних із ХГС відбувалося зниження частоти плацентарної недостатності, гестаційної анемії, передчасного розриву плодових оболонок та передчасних пологів, дистресу плода, що вплинуло на достовірне зниження частоти КР у них в 1,3 рази. Встановлено достовірні відмінності за рівнем ПАМГ, маркера, який є ознакою внутрішньоутробного страждання плода, за відсутності відмінностей у початковому рівні, його значення були достовірно нижчими в 32 та 36 тижнів вагітності.

Для оцінки профілактичної ефективності застосування ІФН при зниженні ризику передачі інфекції від матері до дитини у вагітних із ХГС була проведена оцінка рівня віремії до призначення терапії та після його застосування, а також у групі порівняння вагітних, які не отримували цей препарат (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

**Показники вірусного навантаження у обстежених вагітних
(копій/мл, (Me [Q₁-Q₃])**

Показники	I група n=28	II група n=29	P
28 тижнів	2,06 · 10 ⁵ [1,16·10 ⁵ -1,0·10 ⁶]	2,51 · 10 ⁵ [1,0·10 ⁵ -1,0·10 ⁶]	>0,05
36 тижнів	9,6 · 10 ⁴ [7,82·10 ³ -5,73·10 ⁵]	2,10 · 10 ⁵ [1,2·10 ⁵ -8,55·10 ⁵]	<0,001
40 тижнів	1,1 · 10 ⁴ [2,28·10 ³ -6,05·10 ⁵]	6,24 · 10 ⁵ [9,9·10 ³ -2,08·10 ⁶]	<0,001

Згідно з представленими в таблиці 5.12 даними, видно, що вихідний рівень ВН в 28 тижнів вагітності у вагітних жінок у досліджуваних групах був досить високим. Значення вихідного рівня віремії варіювали в межах від 2,06 · 10⁵ копій/мл в основній групі (I групі) та 2,51 · 10⁵ від в групі порівняння (II група) в 28 тижнів вагітності. При проведенні курсу імунокорекції у вагітних I групи, відбулося достовірне зниження ВН вже до 36 тижнів гестації (p<0,001). Дослідження ВН, проведене у вагітних I групи у 40 тижнів, показало, що рівень ВН при ХГС був достовірно нижче, ніж вихідний рівень у них в 28 тижнів та ВН в 40 тижнів в II групі (p<0,001).

Частота передачі інфекції від матері до дитини у досліджуваних вагітних наведено на рис.5.9.

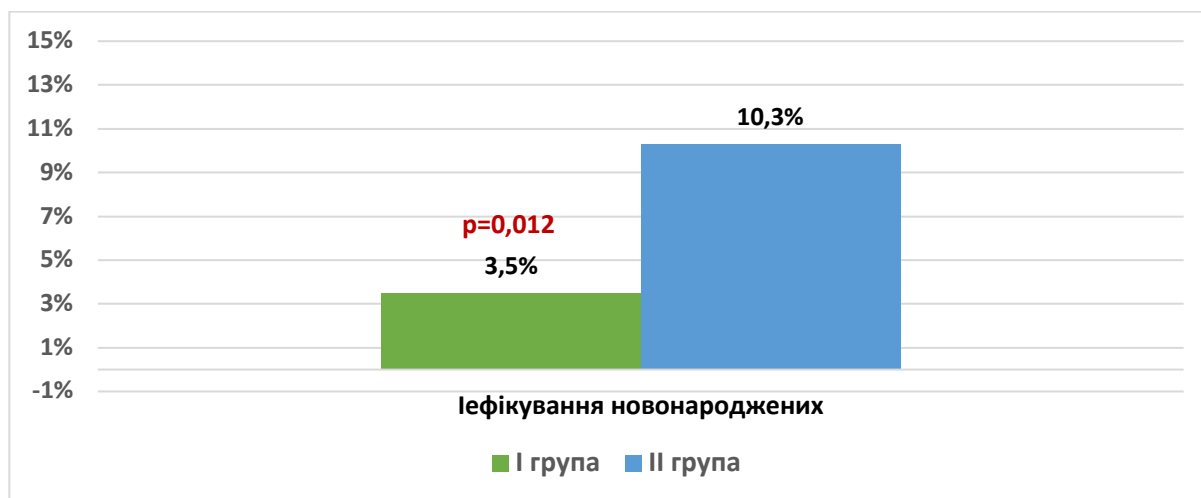


Рис.5.9.Частота передачі HCV-інфекції від матері до новонародженого у обстежених пацієнток (%).

Як видно на мал.5.9 частота передачі HCV-інфекції у досліджуваних вагітних I групи була зареєстрована тільки в одному випадку 1 із 28 (3,5%), у той час як в II групі дослідження без застосування профілактики – у 3 із 29 (10,3%) дітей від матерів із HCV-інфекції ($p=0,012$). З огляду на застосування ІФН під час вагітності дослідження пуповинної крові новонароджених дітей від матерів I групи, показало негативні результати ПЛР. У групі порівняння позитивні результати ПЛР були виявлені у 3 дітей від матерів II групи.

Таким чином, застосування імунокорекції у вагітних I групи у III триместрі супроводжувалося зниженням рівня віремії до моменту пологів та зниженням ризику передачі інфекції від матері до дитини.

Отже, основним напрямом психологічної підтримки у вагітних жінок із HCV інфекцією було інформаційно-освітнє спрямування, підвищення рівня поінформованості про вірусний гепатит С. Розроблена тактика психологічної підтримки у цих вагітних дозволяє найточніше виявити недолік поінформованості вагітної про своє захворювання, визначити рівень психічного здоров'я вагітних, за необхідності провести немедикаментозну корекцію та профілактику психопатологічних розладів.

У вагітних з ХГС у III триместрі встановлено достовірне підвищення показників еритроцитів та гемоглобіну в загальному аналізі крові (рівень еритроцитів в 38-39 тижнів - $3,9 \pm 0,05$ проти $3,1 \pm 0,03$, ($p < 0,05$) та гемоглобіну $134 \pm 1,3$ г/л проти $100 \pm 1,2$ г/л, $p < 0,001$); достовірне зниження показників амінотрансфераз (I групі вагітних було відмічено зниження середнього рівня АЛТ та АСТ у 1,7 рази порівняно з вихідним рівнем; середні показники АЛТ були в 1,6 рази нижчими, ніж у групі порівняння (II група) в аналогічний період гестації ($p = 0,011$), а АСТ - у 1,5 рази ($p = 0,045$); достовірне зниження рівня ПАМГ ($9,43 \pm 0,81$ нг/мл проти $30,75 \pm 1,14$ нг/мл ($p < 0,001$); зниження рівня віремії ($1,1 \cdot 10^4$ проти $6,24 \cdot 10^5$, копій/мл ($p < 0,001$), що призвело до достовірного зниження ризику вертикальної передачі інфекції 2,9 рази; ($\chi^2 = 6,36$; ОШ 9,52; 95% ДІ: 1,15-78,84; $p = 0,012$).

Висновки

Запропонований нами комплексний підхід до вирішення цілей і завдань, починаючи з предгравідарного етапу та протягом усього гестаційного періоду, може значно зменшити частоту розвитку ускладнень вагітності та порушення стану плода і новонародженого у вагітних із HCV-інфекцією, за рахунок зменшення кількості порушень у системі мати-плацента-плід.

Використання запропонованої прегравідарної підготовки та тактики ведення вагітності на тлі HCV інфекції дозволяє знизити частоту загрози переривання вагітності в 1,8 рази, гестаційної анемії в 1,7 рази, плацентарної недостатності в 2,2 рази; преєклампсії в 2 рази, внутрішньопечінкового холестазу вагітних в 2,5 рази, передчасних пологів – у 3,5 рази; передчасний розрив плодових оболонок – в 2,4 рази; акушерських кровотеч – у 2,5 рази; дистресу плода – у 2,5 рази, що дозволило знизити частоту абдомінального розродження в 1,3 рази та частоту передачі HCV-інфекції від матері до плоду в 2,7 рази.

Запропонована нова методика прегравідарної підготовки та профілактики акушерських та перинатальних ускладнень в жінок цієї групи. Отримані клінічні, функціональні, лабораторні результати підтверджують високу ефективність цієї

методики, що дає нам право рекомендувати її для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Отримані у даному розділі результати відображено у наступних публікаціях:

1. Запопадна ЮМ. Особливості психологічного стану вагітних із HCV-інфекцією. Український журнал Здоров'я жінки. 2024;4(173):40-45. DOI: [10.15574/HW.2024.4\(173\).4045](https://doi.org/10.15574/HW.2024.4(173).4045)
2. Запопадна ЮМ. Вплив профілактичної імунної терапії в III триместрі на показники імунного статусу у вагітних із HCV-інфекцією. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2025;1(101):31-36. DOI: [10.15574/PP.2025.1\(101\).3136](https://doi.org/10.15574/PP.2025.1(101).3136)

РОЗДІЛ 6

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Згідно з аналізом публікацій, які стосуються теми дослідження, було виявлено, що поширеність вірусних гепатитів зростає з кожним роком. Саме це і обумовлює актуальність теми нашого дослідження. В Україні 5% населення є інфікованими гепатитом С (приблизно 2 млн), 3,6% мають хронічний перебіг, і лише 5,4% (близько 80 тисяч) перебуває під медичним наглядом [1-4].

Хронічний гепатит С з мінімальним або слабким ступенем активності практично не впливає на перебіг вагітності. Ризик її невиношування, ускладнень у процесі вагітності та пологів, вроджених аномалій плода та інших несприятливих результатів не перевищує такої у вагітних без хронічного гепатиту. Однак наявність у вагітної хронічного вірусного гепатиту високого ступеня запальної активності та/або холестазу і, особливо цирозу печінки у фазі декомпенсації, а також інших обтяжливих факторів сприяють розвитку гестозу, екскреторного гепатозу, невиношуванню вагітності та життєво небезпечних ускладнень під час пологів [11, 18, 140]. Деякі дослідження схиляють до висновку про відсутність негативного їх впливу на розвиток плода, але вказують на внутрішньоутробне інфікування внаслідок підвищення рівня вірусемії в III триместрі гестаційного періоду та зростаючий ризик інфікування дитини під час пологів [78,96]. Інші джерела в заключеннях указують, що серед жінок з реплікативними формами HCV -інфекції в 2,8 % випадків жінки з високим ВН (РНК HCV – $4,65 \times 10^6$ коп./мл), помірним ступенем активності гепатиту відбувся викидень на 18-му тижні гестації. Наступна вагітність через 2 роки, що перебігала на тлі терапії, з мінімальними показниками цитолізу та помірним ВН в III триместрі закінчилася народженням здорової неінфікованої дитини [150].

Існують підтвердження про несприятливий вплив ВГС на структуру і функції плаценти. У вагітних, крім патологічного процесу в гепатобіліарній системі, відзначаються порушення функції плаценти, зокрема її патологію. Внаслідок

порушення компенсаторно-пристосувальних механізмів плаценти частими ускладненнями вагітності та пологів у HCV-інфікованих жінок є ранні гестози, загроза переривання, внутрішньоутробна гіпоксія плода, самовільні викидні в різні терміни гестації, передчасні пологи, первинна слабкість пологової діяльності, анемія вагітних, синдром затримки розвитку та гіпотрофія плода [1, 21]. Також, згідно з дослідженнями вчених Великобританії, для матері збільшується ризик післяпологових кровотеч, печінкової коми, ниркової недостатності, коагулопатії та гепаторенального синдрому. Все це призводить до зростання материнської захворюваності та смертності. Інфекція HCV тісно пов'язана з холестазом та передчасними пологами. Для плода збільшується частота абортів, передчасних пологів (1,6 і 5,7% випадків) і антенатальної смерті, що призводить до збільшення випадків викиднів. Перинатальна передача (10–40%) є високою при супутній інфекції ВІЛ та ВГС, так як на фоні імуносупресії відбувається велика активація вірусу. Ризик зараження HCV плода чи новонародженого підвищується за наявності у матері наркоманії. Найменший ризик внутрішньоутробного інфікування має місце при HCV сероконверсії під час вагітності [22,23]. Хоча й можлива вертикальна передача HCV плоду, інфекція ГС не є протипоказанням до вагітності. Рівень трансплацентарної трансмісії становить 5-6 % [77]. Інфікування дитини відбувається головним чином під час пологів, але може відбуватися трансплацентарно та постнатально. Подальші дослідження даної проблеми є актуальними у зв'язку з необхідністю удосконалення тактики прегравідарної підготовки та алгоритму ведення вагітності з метою зменшення частоти ускладнень вагітності у жінок з HCV-інфекцією [151].

Проведення ретроспективного аналізу перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у жінок з HCV-інфекцією дозволило визначити вплив її на перебіг вагітності та плода, розробити тактику планування вагітності в цій групі пацієнток.

Основну групу (ОГ) вагітних склали 351 жінка із HCV-інфекцією, які народжували на базі інфекційного акушерського відділення в КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» за період 2016-2021рр. Контрольну групу (КГ) становили 50 здорових вагітних жінок. Вік вагітних з HCV-

інфекцією був від 18 до 42 років (середній вік – $27,7 \pm 0,4$ р.). Середній вік КГ – $28,3 \pm 0,3$ р. В групах пацієнток кількість та вік обстежуваних жінок були представлені в різних діапазонах. Згідно з отриманими даними, більшість вагітних жінок із HCV-інфекцією та здорових були в репродуктивному періоді - 263 (74,9%) та 36 (72,0%), жінок раннього та пізнього репродуктивного періоду по групах дослідження склали 88 (25,1%) та 14 (28,0%). Достовірних відмінностей за віковою ознакою в порівнюваних групах не було виявлено ($\chi^2=1,78$, $p=0,776$).

Не дивлячись на досить рідкісні клінічні прояви HCV-інфекції у вагітних жінок, патологія вагітності у них зустрічалась частіше, ніж у здорових. В ОГ досліджуваних вагітних спостерігаються наступні ускладнення вагітності: загроза переривання 64 (18,2%) випадків, прееклампсія 45 (12,8%) випадків, гестаційна анемія 131 (37,8%) випадків, плацентарна недостатність та синдром ЗРП 69 (19,6%) випадків, внутрішньо-печінкового холестазу вагітних (ВПХВ) 42 (11,9%) випадків. Всі ці показники були достовірно вище КГ, $p<0,05$.

Перебіг даної вагітності у жінок з HCV-інфекцією в I триместрі в 1,3 раза частіше, ніж у здорових, ускладнювався раннім токсикозом. Загроза переривання вагітності частіше виявлялась у вагітних із HCV-інфекцією припорівнянні з жінками КГ: в 4,5 рази частіше. Анемія зустрічалась більш ніж у 1/3 вагітних із HCV-інфекцією, що було достовірно вище, ніж у здорових вагітних ($p<0,001$). Набряки вагітних (переважно в III триместрі) виявлялись у вагітних із HCV-інфекцією в 2,6 рази частіше, ніж у жінок КГ, а частота розвитку прееклампсії в 3,2 рази.

Внутрішньопечінковий холестаз вагітних (ВПХВ) діагностували в III триместрі на основі розвитку вираженого шкірного свербіжу, особливо верхніх та нижніх кінцівок, що супроводжувався порушенням сну та екскоріаціями. ВПХВ у здорових вагітних зустрічався лише в одному випадку, в той час як його частота, порівняно із здоровими, у вагітних ОГ була в 5,9 рази вище ($p=0,035$).

Перебіг пологів у вагітних із HCV-інфекцією супроводжувався підвищенням частоти передчасного розриву плідних оболонок і передчасних пологів. У 7,1% вагітних ОГ пологи ускладнились передчасним розривом плодових оболонок - 73 (20,8%) $p<0,05$, з них майже половину випадків закінчились передчасними пологами

- 42 (11,9%) випадків, в КГ були поодинокі випадки. Це були переважно передчасні пологи в 34-36 тижнів. Раннє вилиття навколоплідних вод - 12 (3,4%) проти 1 (2,0%) в КГ і аномалія пологової діяльності (переважно у вигляді первинної слабкості) - 38 (10,8%) проти 4 (8,0%) $p > 0,05$, зустрічались однаково часто в досліджуваних групах.

Передчасними пологами (до 37 тижнів) вагітність закінчилась у 42 (11,9%) вагітних ОГ, в той час, як у здорових вагітних пологи відбувались в термін від 38 до 40 тижнів.

Дистрес плода в пологах склав 34 (9,6%) випадки в ОГ, що було достовірно вище цього показника в КГ – 1 (2,0%) випадок ($\chi^2=4,76$; $p=0,024$). Абдомінальне розродження, шляхом КР спостерігалось в 86 (24,5%) випадках у вагітних ОГ, показання були тільки акушерські проти 2 (4,0%) випадків у жінок І групи, $p < 0,001$.

У КГ в пологах крововтрата до 250мл склала $(81,0 \pm 3,9\%)$ проти $50,0 \pm 7,1\%$ в ОГ жінок ($p < 0,05$). В ОГ жінок достовірно більше спостерігалася крововтрата до 500мл - у вагітних ОГ $55,0 \pm 11,1\%$ ($p < 0,001$) проти $7,0 \pm 2,6\%$ у КГ.

У новонароджених КГ оцінка по шкалі АПГАР на 1 хв. склала $8,12 \pm 0,84$ проти $7,41 \pm 0,78$ ($p > 0,05$) в ОГ, а вже на 5 хв. ці показники були рівні $8,94 \pm 0,67$ у КГ при $7,48 \pm 0,67$ у ОГ ($p < 0,05$). Отримані нами дані показують більш низькі показники маси і довжини тіла у новонароджених від вагітних із HCV-інфекцією у порівнянні з дітьми від здорових жінок ($p < 0,05$). Окрім того, більш низькою у дітей від матерів із ОГ оцінка за шкалою Апгар при народженні ($p < 0,001$). Оцінку за шкалою Апгар нижче 7 балів було діагностовано у 26 (7,4%) випадках в ОГ ($p=0,032$), проти 1 (2,0%) випадку в КГ.

Частота кон'югаційної жовтяниці у новонароджених від здорових матерів була достовірно вище в ОГ і склала 36 (10,3%) випадків ($\chi^2=7,97$; $p=0,005$) проти 2 (4,0%) випадків в КГ. Кореляційний аналіз, проведений у дітей від матерів із HCV-інфекцією, виявив, що оцінка за шкалою Апгар має позитивні зв'язки середньої сили з довжиною тіла ($\tau=0,266$; $p < 0,001$), а розвиток кон'югаційної жовтяниці у новонароджених має середні негативні кореляційні зв'язки з масою ($\tau=-0,302$; $p < 0,001$), та довжиною тіла ($\tau=-0,306$; $p < 0,001$), терміном вагітності ($\tau=-0,249$; $p < 0,001$) та оцінкою по Апгар ($\tau=-0,302$; $p < 0,001$).

При аналізі кількості асфіксій легкого та середнього ступеню виявлене їх достовірне ($p < 0,05$) зростання у новонароджених, від матерів із ОГ – 79 (22,4%) випадків проти 2 (4,0%). У свою чергу, тяжка асфіксія встановлена тільки у новонароджених ОГ - 9 (2,6%) випадків. Гострими ішемічними ураженнями ЦНС достовірно ($p < 0,001$) частіше страждали новонароджені ОГ - 58 (16,6%) проти 3 (6,0%) випадків в КГ. На синдром ЗРП достовірно ($p < 0,05$) частіше страждали новонароджені ОГ - 61 (17,3%) випадків проти 2 (4,0%) випадків в КГ новонароджених. Недоношеними були тільки представники ОГ і склали 41 (11,7%) випадків.

В стані легкої асфіксії народилося 13,4% дітей, середньої асфіксії – 9,1% та 2,1% в стані тяжкої асфіксії в ОГ досліджування, що склало 24,6% випадків проти 4,0 випадків в КГ $p < 0,05$. Також звертає на себе увагу висока достовірна частота гострого ішемічного ураження ЦНС = 16,6% випадків проти 6,6% випадків в КГ ($p < 0,001$).

Оцінка по Апгар мала кореляційний зв'язок з передчасним розривом плодових оболонок, а також дуже виражений зв'язок з передчасними пологами. Розвиток кон'югаційної жовтяниці у новонароджених мав значні зв'язки з наявністю анемії та загрози переривання у матері, а також дуже сильний зв'язок із передчасним розривом плодових оболонок та передчасними пологами.

Таким чином, стан новонароджених від вагітних із ВГС характеризувався достовірним зниженням маси та довжини тіла, оцінки за шкалою Апгар, підвищеною частотою розвитку кон'югаційної жовтяниці. Фізичні та клінічні параметри новонароджених від матерів із HCV-інфекцією мали зв'язок із патологічними станами періоду вагітності.

Дані сучасної закордонної та вітчизняної літератури дуже суперечливі про вплив ХВС на перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених [5,8,9,12,73,125]. Так, багато дослідників стверджують, що хронічний гепатит С з мінімальним або слабким ступенем активності практично не впливає на перебіг вагітності. Ризик її невиношування, ускладнень у процесі вагітності та пологів, вроджених аномалій плода та інших несприятливих результатів не перевищує такої у вагітних без

хронічного гепатиту. Однак наявність у вагітної хронічного вірусного гепатиту високого ступеня запальної активності та/або холестазу і, особливо цирозу печінки у фазі декомпенсації, а також інших обтяжливих факторів сприяють розвитку гестозу, екскреторного гепатозу, невиношуванню вагітності та життєво небезпечних ускладнень під час пологів [8,13,152]. А частина авторів підтверджують про несприятливий вплив вірусного гепатиту С на структуру і функції плаценти. У вагітних, крім патологічного процесу в гепатобіліарній системі, відзначаються порушення функції плаценти, зокрема її патологія, зумовлена морфологічними і функціональними змінами (порушенням мікроциркуляції та згортальної системи крові). Внаслідок порушення компенсаторно-пристосувальних механізмів плаценти частими ускладненнями вагітності та пологів у HCV-інфікованих жінок є ранні гестози, загроза переривання, дистрес плода, загроза самовільних викиднів в різні терміни гестації, передчасні пологи, первинна слабкість пологової діяльності, гестаційна анемія, синдром затримки росту плода [1, 21]. Ці дані співпадають з отриманими нами при аналізі перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у жінок із HCV інфекцією і свідчать про достовірне збільшення ускладнень вагітності та пологів в цій групі жінок.

Ретроспективний аналіз перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених на тлі HCV-інфекції продемонстрував високу частоту наступних ускладнень: загрози переривання (18,2%), гестаційної анемії (37,3%), плацентарної недостатності на тлі ЗРП (19,6%), прееклампсії (12,8%), передчасне вилиття навколоплідних вод (11,9%), передчасних пологів (11,9%), слабкості пологової діяльності (10,8%), збільшення крововтрати, дистресу плода (9,6%), гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС(16,6%), недоношеності (11,7%) та кон'югаційної жовтяниці (10,3%), частота КР – 24,5%.

На перебіг гестаційного процесу гепатит С не має особливого впливу [16,17]. Зважаючи на те, що ГС може бути пов'язаний із наркоманією, прогноз для вагітної, яка перебуває в гострій стадії, надзвичайно несприятливий. Таке поєднання, однак, рідко. У вагітних, які мають гостру стадію гепатиту С, акушери виконують ті ж дії, що й у важких випадках ГВ, тобто запобігають перериванню вагітності, проводять

пологи, які можуть бути передчасними, і запобігають, і лікують післяпологові ускладнення. У випадках гострого гепатиту С перинатальна смертність дуже висока [18, 19].

Ми та багато дослідників не погоджуються щодо відсутності впливу інфекційного процесу викликаного вірусом гепатиту С на вагітність [20]. Частка передчасних пологів у позитивних жінок становила 29% (при 19% у контрольній групі), а частота кесаревого розтину становила 42% при 21% у популяції [21]. У жінок, які мають гепатит С, кількість прееклампсій і тривалість безводного проміжку збільшуються статистично [22]. При виявленні внутрішньопечінкового холестазу у III триместрі вагітності обов'язковим є обстеження на інфікування вірусом гепатиту С, оскільки у цих вагітних ризик наявності інфекційного процесу - високий [23].

Зараз питання про те, чи можуть жінки, які страждають на гепатит С, завагітніти та народити дитину, залишається відкритим. З іншого боку, більшість дослідників погоджуються, що прогнози для молодих вагітних, які не перебувають у пізніх стадіях цирозу печінки, зазвичай позитивні [4]. Ранній неонатальний період у дітей, народжених матерями, які страждали на гепатит С ускладнювався високою частотою асфіксії при народженні та перинатальної енцефалопатії - (25%) [24,125].

У вагітних, які страждають на ХГС, або хворіли на вірусні гепатити, є патогенетичні фактори та механізми, які залишаються невідомими, та призводять до порушення функціонального стану плацентарного комплексу, що негативно впливає на перинатальні показники.

Незважаючи на досить рідкісні клінічні прояви ХГС у вагітних жінок, патологія вагітності у них зустрічалася частіше, ніж у здорових. Для підтвердження цього висновку ми провели проспективне дослідження (II група вагітних) для з'ясування особливостей перебігу вагітності та пологів у них. У II групі перебіг вагітності, в проспективному дослідженні, в I триместрі ускладнювався: раннім токсикозом - 3 (7,5%) в II групі проти 2 (4,0%) у КГ, $p > 0,05$; загрозою переривання вагітності 7 (17,5%) випадків проти 2 (4,0%), $p < 0,001$; частота гестаційної анемії зустрічалась у 1/3 вагітних II групи - 12 (30,0%) випадків проти 6 (12,0%), $p < 0,001$;

внутрішньопечінковий холестаз вагітних (ВПХВ) в КГ вагітних зустрічався лише в одному випадку, тоді як частота його у вагітних II групи у 9,7 рази була вища ($p=0,005$). У вагітних з HCV II групи пологи ускладнилися ПРПО, чого не спостерігалось у КГ; передчасними пологами (до 37 тижнів) вагітність закінчилася у 7 (17,5%) жінок II групи, при відсутності їх в КГ; частота дистресу плода склала - 5 (12,5%) випадків проти 1 (2,0%), $p<0,001$; кесаревого розтину - 9 (22,5%) випадків проти 2 (4,0%) у КГ, $p<0,001$.

Згідно з даними УЗД плаценти, кальцифікати та наявність багатоводдя виявлялися у вагітних II групи достовірно частіше, ніж у КГ - 7 (17,5%) випадків проти 2 (4,0%) та 9 (22,5%) випадків проти 1 (2,0%), $p<0,001$. Протягом III триместру відбувалося підвищення рівня естріолу в динаміці як у вагітних II групи, так і у здорових вагітних. Однак середні значення естріолу у всі досліджувані періоди (28, 32 та 36 тижнів) III триместру у вагітних II групи були достовірно вищими, ніж у КГ. Частота підвищення рівня естріолу вище допустимих значень також була вірогідно вищою у всі досліджувані періоди, що очевидно свідчить про зниження його метаболізму за рахунок порушення функції печінки при HCV-інфекції. Підтвердженням цього є наявність слабких прямих зв'язків рівня АЛТ у II триместрі з рівнем естріолу в 32 тижні ($r_s=0,274$, $p=0,014$) та 36 тижнів ($r_s=0,247$, $p=0,037$, відповідно). Зв'язків між рівнем естріолу та рівнем амінотрансфераз у III триместрі отримано не було. Це можна пояснити тим, що рівень амінотрансферазу у вагітних із HCV-інфекцією до III триместру має тенденцію до нормалізації, а рівень естріолу, навпаки, має тенденцію до підвищення.

Кореляційний аналіз показав наявність у вагітних із HCV-інфекцією прямого зв'язку рівня естріолу в 28 тижнів з загрозою переривання вагітності у III триместрі ($\tau=0,29$; $p=0,001$). Підвищення рівня РАМГ-1 вище допустимих значень не відзначалося у КГ вагітних, у той час як у 28 тижнів було виявлено у 2 (5,0%) вагітних II групи ($p=0,572$), а в 32 та 36 тижнів збільшилося до 5 (12,5%) ($p=0,042$) і 8 (20,0%) ($p=0,019$), що було достовірно вище порівняно з КГ. Крім того, було проведено кореляційний аналіз для виявлення впливу рівня віремії у вагітних із HCV-інфекцією на стан плацентарного комплексу. Рівень вірусного навантаження

(ВН) у I триместрі вагітності мав позитивний зв'язок з розвитком багатоводдя ($\tau=0,308$; $p=0,01$), а рівень ВН у III триместрі – позитивний зв'язок із концентрацією РАМГ-1 у 36 тижнів вагітності ($rs=0,511$ $p=0,001$) та розвитком плацентарної недостатності ($\tau=0,464$; $p=0,042$).

Отримані результати дослідження дозволяють підсумувати, що, мабуть, незважаючи на тенденцію до нормалізації рівня амінотрансфераз протягом вагітності, у вагітних із HCV-інфекцією у III триместрі є все ж таки зниження функціональної активності печінки, відображенням якої є підвищений рівень естріолу. Зазвичай загроза переривання у вагітних поєднується зі зниженням рівня естріолу у сироватці крові [30].

Якщо враховувати, що метаболізм естріолу відбувається в печінці, це може свідчити про можливий вплив метаболічної активності печінки на стан плацентарного комплексу. Рівень віремії у вагітних із HCV-інфекцією у I триместрі вагітності мав позитивний кореляційний зв'язок з розвитком багатоводдя, а у III триместрі – позитивний зв'язок із концентрацією РАМГ-1 у 36 тижнів вагітності та розвитком плацентарної недостатності. Підвищення рівня РАМГ-1 може свідчити про неблагополуччя стану плода при HCV-інфекції. Це є підтвердженням впливу вірусів гепатиту С протягом вагітності, ймовірно, за рахунок імунних взаємодій. На користь цього припущення свідчать також виявлені прямі взаємозв'язки рівня вірусного навантаження та прозапальних цитокінів, які, як відомо, можуть призвести до посилення синтезу простагландинів та викликати загрозу переривання вагітності, та до передчасних пологів.

Вагітність, пов'язана з гепатитом С, має багато проблем для матері та плода. А в разі відсутності можливості проведення конкретного лікування потрібні альтернативні методи профілактичних заходів для зменшення частоти ускладнень [1, 13]. За останні десять років кількість жінок, у яких виявили гепатит С при вагітності, значно зросла. Це є реальною небезпекою передачі інфекції від матері до дитини. З цієї причини потрібні додаткові дослідження для визначення, який вплив має гепатит С на перебіг гестації, стан плода та ймовірність зараження. Незважаючи на значний прогрес, питання про вплив ХГС на перебіг вагітності

залишаються дискусійними та недостатньо вивченими. Вивчення особливостей перебігу вагітності на тлі гепатиту С особливо важливе, оскільки він шкодить не тільки організму жінки, але й плоду, що розвивається, і новонародженому [4,151].

Наступні дослідження даної проблематики є актуальними та мають зв'язок з необхідністю удосконалення тактики ведення вагітності і пологів з метою запобігання передачі ВГС новонародженій дитині.

Згідно з отриманими результатами у дітей II групи фізичні параметри, а саме маса тіла та довжина тіла, оцінка по шкалі Апгар при народженні були достовірно нижче ($p < 0,001$). Оцінка < 7 балів по Апгар була достовірно частіше у II групі і складала 6 (15,0%) випадках проти 2 (4,0%) випадків в КГ відповідно ($p < 0,001$). Також в II групі кон'югаційна жовтяниця була достовірно вище і складала 7 (17,5%) випадків проти 2 (4,0%) випадків в КГ відповідно ($\chi^2=7,97$; $p=0,005$). Кореляційний аналіз виявив, що оцінка за шкалою Апгар має позитивні зв'язки середньої сили з довжиною тіла ($\tau=0,266$; $p < 0,001$), а розвиток кон'югаційної жовтяниці в новонароджених має середні негативні кореляційні зв'язки з такими фізичними параметрами при народженні, як маса тіла ($\tau=-0,302$; $p < 0,001$) і довжина тіла ($\tau=-0,306$; $p < 0,001$), а також з оцінкою за шкалою Апгар ($\tau=-0,302$; $p < 0,001$) і терміном гестації при народженні ($\tau=-0,249$; $p < 0,001$).

За результатами оцінки факторів, які могли б вплинути на фізичні та клінічні параметри у новонароджених II групи, не встановлено впливу таких факторів, як вік матері, паритет вагітності та пологів, наявність абортів в анамнезі, вживання психоактивних речовин в анамнезі, паління.

Згідно з отриманими даними, при кореляційному аналізі ми спостерігаємо вплив раннього токсикозу на довжину тіла, прееклампсії, гестаційної анемії на масу тіла, плацентарної недостатності, загрози передчасних пологів на масу та довжину тіла. Також є слабкий негативний зв'язок рівня PAMG-1 перед розродженням з масою ($r_s=-0,232$; $p=0,038$) та довжиною тіла новонароджених ($r_s=0,332$; $p=0,008$). Як ми знаємо рівень PAMG-1 є раннім прогностичним маркером ПН та синдрому ЗРП.

Стан дітей, народжених від матерів із HCV-інфекцією, характеризується

достовірним зниженням маси та довжини тіла ($p < 0,001$), оцінки по шкалі Апгар ($p < 0,001$); достовірно вищою частотою розвитку кон'югаційної жовтяниці 7 (17,5%) ($\chi^2 = 7,97$; $p = 0,005$), гострого гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС 8 (16,6%) ($p < 0,001$).

Показники стану новонародженого та перебіг раннього неонатального періоду мають кореляційний зв'язок з ускладненнями вагітності, а саме: зниження оцінки по Апгар з передчасними пологамі, передчасним розривом плодових оболонок; дуже виражений зв'язок між розвитком кон'югаційної жовтяниці з анемією, загрозою переривання вагітності, сильний зв'язок із передчасним розривом плодових оболонок і передчасними пологамі; слабкий негативний зв'язок рівня РАМГ-1 перед розродженням з масою ($r_s = -0,232$; $p = 0,038$) та довжиною тіла новонароджених ($r_s = 0,332$; $p = 0,008$).

Поширеність HCV-інфекції серед жінок репродуктивного віку в більшості західних країн варіюється від 0,5% до 4,8% [2,4]. Хронічний гепатит С з мінімальним або слабким ступенем активності практично не впливає на перебіг вагітності. Ризик її невиношування, ускладнень у процесі вагітності та пологів, вроджених аномалій плода та інших несприятливих результатів не перевищує такої у вагітних без хронічного гепатиту. Однак наявність у вагітної хронічного вірусного гепатиту високого ступеня запальної активності та/або холестазу і, особливо цирозу печінки у фазі декомпенсації, а також інших обтяжливих факторів сприяють розвитку прееклампсії, екскреторного гепатозу, невиношуванню вагітності та життєво небезпечних ускладнень під час пологів [6-8]. Деякі дослідження схиляють до висновку про відсутність негативного їх впливу на утробний розвиток плода, але вказують на внутрішньоутробне інфікування внаслідок підвищення рівня вірусемії в III триместрі гестаційного періоду та зростаючий ризик інфікування дитини під час пологів [7, 9].

Інші джерела у висновках указують, що серед жінок з реплікативними формами HCV-інфекції в 2,8% випадків жінки з високим вірусним навантаженням (ВН), помірним ступенем активності гепатиту відбувся викидень на 18 тижні гестації. Наступна вагітність через 2 роки, що перебігала на тлі терапії, з

мінімальними показниками цитолізу та помірним ВН в III триместрі закінчилася народженням здорової неінфікованої дитини [6,10,111].

Існують підтвердження про несприятливий вплив HCV-інфекції на структуру і функції плаценти. У вагітних, крім патологічного процесу в гепатобіліарній системі, відзначаються порушення функції плаценти, зокрема її патологію, зумовлену морфологічними і функціональними змінами (порушенням мікроциркуляції та згортальної системи крові). Внаслідок порушення компенсаторно-пристосувальних механізмів плаценти частими ускладненнями вагітності та пологів у HCV-інфікованих жінок є ранні гестози, загроза переривання, внутрішньоутробна гіпоксія плода, самовільні викидні в різні терміни гестації, передчасні пологи, первинна слабкість пологової діяльності, анемія вагітних, синдром затримки розвитку та гіпотрофія плода [8, 12-16].

Плацента є найважливішим органом під час вагітності для надійного внутрішньоутробного росту та розвитку плода, і не секрет, що провідним чинником ризику перинатальної захворюваності та смертності є плацентарна недостатність (ПН) [17]. Встановлення особливостей впливу різних чинників на розвиток ПН дозволяє науково прогнозувати її розвиток і формувати групи вагітних з ризиком розвитку ПН на ранніх термінах гестації. Науковці виявили, що HCV – інфекція може інфікувати трофобласти, культивовані *in vitro*, і різко змінювати ультраструктуру клітин, що може призвести до плацентарної недостатності [17-19].

Раннє виявлення маркерів і створення моделей прогнозування, що асоціюються з функціональною недостатністю фетоплацентарного комплексу (ФПК) і ускладненнями індукованої вагітності, дозволяють їх вчасно діагностувати і провести своєчасну коригуючу терапію. Ультразвукові, доплерометричні та біохімічні показники у поєднанні з даними акушерсько-гінекологічного анамнезу, аналізом соматичного статусу і перебігу вагітності дозволяють прогнозувати ризик розвитку ПН на ранніх термінах гестації [39].

Дані літератури дозволяють стверджувати, що сучасною тенденцією є не стільки вміння своєчасно виявити порушення перебігу вагітності, скільки можливість передбачити їх виникнення, розробити і впровадити високоефективні

превентивні технології, спираючись на розумінні патогенетичних механізмів формування ймовірних несприятливих наслідків для плода. Раннє виявлення біохімічних маркерів, що асоціюються з ПН, ультразвукові, доплерометричні та ці показники у поєднанні з даними акушерсько-гінекологічного анамнезу, аналізом соматичного статусу і перебігу вагітності дозволяють прогнозувати ризик розвитку ПН на ранніх термінах гестації, провести своєчасну коригуючу терапію.

Існують підтвердження про несприятливий вплив HCV-інфекції на структуру і функції плаценти. У вагітних, крім патологічного процесу в гепатобіліарній системі, відзначаються порушення функції плаценти, зокрема її патологію, зумовлену морфологічними і функціональними змінами (порушенням мікроциркуляції та згортальної системи крові). Внаслідок порушення компенсаторно-пристосувальних механізмів плаценти частими ускладненнями вагітності та пологів у HCV-інфікованих жінок є ранні гестози, загроза переривання, внутрішньоутробна гіпоксія плода, самовільні викидні в різні терміни гестації, передчасні пологи, первинна слабкість пологової діяльності, анемія вагітних, синдром затримки розвитку та гіпотрофія плода [8, 12-16].

Плацента є найважливішим органом під час вагітності для надійного внутрішньоутробного росту та розвитку плода, і не секрет, що провідним чинником ризику перинатальної захворюваності та смертності є плацентарна недостатність (ПН) [17]. Встановлення особливостей впливу різних чинників на розвиток ПН дозволяє науково прогнозувати її розвиток і формувати групи вагітних з ризиком розвитку ПН на ранніх термінах гестації. Ряд науковців виявили, що HCV – інфекція може інфікувати трофобласти, культивовані *in vitro*, і різко змінювати ультраструктуру клітин, що може призвести до плацентарної недостатності [17-19].

Раннє виявлення маркерів і створення моделей прогнозування, що асоціюються з функціональною недостатністю фетоплацентарного комплексу (ФПК) і ускладненнями індукованої вагітності, дозволяють їх вчасно діагностувати і провести своєчасну коригуючу терапію. Ультразвукові, доплерометричні та біохімічні показники у поєднанні з даними акушерсько-гінекологічного анамнезу, аналізом соматичного статусу і перебігу вагітності дозволяють прогнозувати ризик

розвитку ПН на ранніх термінах гестації [19].

Раннє виявлення біохімічних маркерів, що асоціюються з ПН, ультразвукові, доплерометричні показники у поєднанні з даними акушерсько-гінекологічного анамнезу, аналізом соматичного статусу і перебігу вагітності дозволяють прогнозувати ризик розвитку ПН на ранніх термінах гестації, провести своєчасну коригуючу терапію.

Нами був проведений комплексний методологічний підхід для вивчення особливостей стану системи мати-плацента-плід у досліджуваних вагітних. Ми використовували сучасні інформативні методи для оцінку функції ФПК. Терміни обстеження: 11-12 тижнів, 18-20 тижнів, 29-32 тижня та 38-40 тижнів гестації, Обстеження включало оцінку ступеня порушення в ФПК в ці терміни вагітності.

Отримані дані фетометрії в 11-12 тижнів та в 18-20 тижнів вагітності показали відсутність достовірної різниці між групами ($p > 0,05$). Що стосується стану плаценти при УЗД в II групі вагітних у 3 (7,5%) випадках ми спостерігали патологічні явища: гіперехогенні включення, гіпертрофію або гіпотрофію плаценти, патологію міометрія в зоні плацентарії. У 37 (92,5%) випадках був нормальний стан плаценти, проти 50 (100,0%) в КГ відповідно, $p < 0,05$. Достовірних відмінностей між групами дослідження в 18-20 тижнів ми не спостерігали ($p > 0,05$), це стосується ступеню зрілості та товщини плаценти ($22,84 \pm 0,61$ мм в КГ проти $23,21 \pm 0,54$ мм. в II групі, $p > 0,05$). У II триместрі вагітності частота багатоводдя в II групі була 5 (12,5%) випадків, маловоддя 2 (5,0%) випадки. В КГ зміни об'єму навколоплодових вод не мали місце.

Дослідження гормональної функції плаценти (рівень гормонів) є маркером порушення функціонального стану ФПК. Наші дослідження в 18 тижнів вагітності, показали достовірне зниження рівня ПГ у вагітних II групи ($159,3 \pm 14,6$ нмоль/л проти $205,4 \pm 4,8$ нмоль/л відповідно, $p < 0,05$), ХГЛ ($39,2 \pm 4,6$ мМЕ/мл проти $52,8 \pm 5,3$ мМЕ/мл), Е2 ($26,3 \pm 2,7$ нмоль/л) проти $33,7 \pm 1,4$ нмоль/л, $p < 0,05$), що призвело до достовірного збільшення частоти загрози переривання вагітності в цій групі. Рівень ПЛ в ці терміни вагітності був однаковий в досліджуваних групах - $80,9 \pm 13,2$ нмоль/л проти $79,5 \pm 7,1$ нмоль/л, ($p > 0,05$). У вагітних із ВГС ми спостерігаємо

достовірне зниження синтезу всіх гормонів, що дає нам можливість говорити про те, що ці вагітні складають групу високого акушерського та перинатального ризику щодо розвитку ранньої ПН, невиношування.

Характеризуючи загальний стан ФПК у вагітних II групи в 18-20 тижнів вагітності треба відмітити, що задовільний стан був у 36 (90,0%) випадках, компенсовані розлади в ФПК склали 3 (7,5%) випадки, а субкомпенсовані – 1 (2,5%) випадок. УЗД в 29-32 тижні продемонструвало, що фетометричні дані достовірно відрізнялися в групах дослідження тільки по об'єму живота: $240,24 \pm 3,03$ мм в II групі вагітних проти $261,60 \pm 3,24$ мм в КГ відповідно, $p < 0,05$. Дані УЗД після 29 тижня вагітності характеризуються достовірним збільшенням порушення функціонального стану плаценти у пацієнток II групи - 5 (12,5%) випадків проти 1 (2,0%) випадка в КГ, $p < 0,05$. II ступінь зрілості плаценти характерна для 22,0% вагітних II групи, що достовірно більше чим в КГ – 12,0% вагітних, $p < 0,05$. Що стосується такого показника як товщина плаценти, то вона $32,67 \pm 1,16$ мм в II групі проти $31,40 \pm 0,55$ мм в КГ і була не достовірною ($p > 0,05$). Багатоводдя спостерігалось 16 (12,5%) випадках в II групі проти 1 (2,0%) випадку в КГ відповідно ($p < 0,05$). В ці терміни вагітності (29-30 тижнів) у пацієнток II групи було діагностовано 7 випадків розвитку ПН, що склало 17,5% випадків. Структура плацентарної недостатності представлена на мал.4.8.: компенсована ПН склала 4 (57,1%) випадки; субкомпенсована ПН - 2 (28,6%) випадки та 1 (14,3%) випадок - декомпенсована ПН.

Доплерометричні дослідження в 29-32 тижні вагітності продемонстрували посилення кровотоку: систоло-діастолічне відношення кривих швидкості кровотоку (СДВ КШК) в артерії пуповини (АП) з $3,8 \pm 0,07$ в КГ до $5,2 \pm 0,2$ в II групі вагітних, індекс резистентності (ІР) – з $0,8 \pm 0,5$ в КГ до $1,4 \pm 0,1$ в II вагітних; $p < 0,05$) і в маткових артеріях (МА) – з $1,8 \pm 0,1$ в КГ до $2,3 \pm 0,1$ в II вагітних, ІР з $0,4 \pm 0,01$ в КГ до $0,8 \pm 0,01$ в II вагітних; $p < 0,05$) на фоні зниження кровотоку в середньомозковій артерії (СМА) плода з $6,7 \pm 0,05$ в КГ до $5,1 \pm 0,2$ в II вагітних і ІР – з $0,7 \pm 0,05$ в КГ до $0,3 \pm 0,02$ в II вагітних; $p < 0,05$) (мал.4.9, мал. 4.10, мал.4.11).

Зміни в гормональній функції плаценти на 29-32 тижні гестації були наступні: рівень ПГ у II групі був достовірно нижче - $410,5 \pm 39,3$ нмоль/л проти $578,2 \pm 26,5$ нмоль/л в КГ відповідно, ($p < 0,05$), що клінічно проявлялося достовірним збільшенням частоти загрози передчасних пологів в II групі пацієток. В ці терміни дослідження рівень Е2 був достовірно нижче у II групі вагітних - $25,6 \pm 1,3$ нмоль/л, проти $51,2 \pm 0,7$ нмоль/л $p < 0,05$). Також тенденція стосується і рівня ПЛ – $190,4\%$ нмоль/л проти $231,4\%$ нмоль/л $p < 0,05$, а от рівень Кр був достовірне вище - $751,1 \pm 18,6$ нмоль/л в II групі проти $625,6 \pm 18,4$ нмоль/л в КГ відповідно, $p < 0,05$). Що є підтвердженням нашої думки про зростання гормональної недостатності плаценти, які призводять до значних порушень в ФПК, які клінічно проявлялись в ці терміни вагітності збільшенням частоти синдрому ЗРП, порушень дихальної та рухової активності плода по даним БПП, ознак передчасного старіння плаценти, об'єму навколоплодових вод, гемодинаміки в системі мати-плацента-плід. Саме в ці терміни вагітності, для попередження виникнення подальших ускладнень вагітності, потрібно проводити сучасні корекційні терапевтичні заходи.

Згідно з даними УЗД плаценти на 38-40 тижні вагітності у обстежених вагітних, патологічні зміни в плаценті спостерігалися достовірно більше у вагітних II групи – 7 (21,2%) випадків проти 2 (4,0%) в КГ вагітних, $p < 0,05$, а наявність багатоводдя виявлялися також у вагітних II групи достовірно частіше, ніж у вагітних КГ- 9 (27,3%) випадків проти 1 (2,0%), $p < 0,001$. Маловоддя зустрічалось лише у поодиноких випадках 1 (3,0%) і лише у вагітних II групи. Перед розродженням, в терміни 38-40 тижнів вагітності, ми спостерігали збільшення частоти порушення кровообігу в ФПК, при цьому достовірність мала тенденцію до зниження коефіцієнта r у 29-30 тижнів ($p < 0,05$) проти ($p < 0,001$) в 38-40 тижнів.

Ендокринологічні порушення також змінилися: зменшився рівень Е2 (до $45,4 \pm 1,9$ нмоль/л проти $65,3 \pm 0,6$ нмоль/л в КГ; $p < 0,05$), ПГ (до $404,5 \pm 11,6$ нмоль/л проти $607,2 \pm 16,3$ нмоль/л в КГ; $p < 0,05$) і ПЛ (до $200,4 \pm 12,4$ нмоль/л проти $265,9 \pm 18,8$ нмоль/л) і збільшився вміст Кр (до $815,4 \pm 16,7$ нмоль/л проти $660,1 \pm 14,6$ нмоль/л в КГ; $p < 0,01$)

При загальній оцінці стану ФПК в 38-40 тижнів компенсовані ехографічні

зміни ФПК зустрічалися в 5 (38,4%) випадках; субкомпенсовані - 6 (46,2%) та декомпенсовані - відповідно в 2 (15,4%) випадках.

Перед розродженням характерними особливостями порушення функціонального стану ФПК у вагітних із HCV-інфекцією, є наступні ознаки: передчасне дозрівання плаценти, багатоводдя, компенсаторні та субкомпенсаторні порушення ендокринної функції плаценти (рівень ПГ менше в 1,5 рази, ПЛ в 1,3 рази, рівень Кр більше в 1,2 рази, $p < 0,01\%$) на тлі порушень кровообігу в системі мати-плацента-плід (посилення кровотоку в АП та МА 2 рази, зниження в 2 рази в СМА плода), що в свою чергу призводить до порушення внутрішньоутробного стану плода, яке проявляється зростанням частоти синдрому ЗРП, дистресу плода, асфіксії при народженні.

Особливості функціонального стану ФПК у вагітних із HCV-інфекцією перед розродженням характеризуються порушенням плодової гемодинаміки - підвищення індексу резистентності (ІР) в маткових артеріях до $1,9 \pm 0,1$ та артерії пуповини до $3,4 \pm 0,3$, що є ознаками порушень компенсаторних можливостей в системі мати-плацента-плід. Дисгормональні порушення плаценти характеризувалося достовірним зменшенням рівня Е2 до $45,4 \pm 1,9$ нмоль/л; ПЛ до $200,4 \pm 12,5$ нмоль/л; ПГ до $404,5 \pm 12,6$ нмоль/л та збільшення вмісту Кр до $815,4 \pm 14,5$ нмоль/л, підвищенням рівня некон'югованого естріолу та плацентарного альфа-1 мікроглобуліну; ($p < 0,05$).

Інфікування посліду відноситься до локального інфекційного процесу, але одночасно є відзеркаленням генералізованого інфекційного захворювання [44]. Ми провели патоморфологічне дослідження посліду після пологів у 22 пацієнток II групи, вагітність у яких перебігала на тлі ВГС. Патоморфологічні особливості посліду були наступні: фібриноїдний некроз, набряк оболонок, крововиливи та лімфо-лейкоцитарна інфільтрація в плаценті. Всі описані вище зміни і є ознаками підтвердження порушення функціонального стану ФПК у вагітних із HCV-інфекцією.

Особливості функціонального стану ФПК у вагітних із HCV-інфекцією перед розродженням характеризуються порушенням плодової гемодинаміки: підвищення індексу резистентності (ІР) в маткових артеріях до $1,9 \pm 0,1$ та артерії пуповини до

$3,4 \pm 0,3$, що є ознаками порушень компенсаторних можливостей в системі мати-плацента-плід. Дисгормональні порушення плаценти характеризувалося інтенсивним зменшенням рівня E2 до $45,4 \pm 1,9$ нмоль/л; ПЛ до $200,4 \pm 12,5$ нмоль/л; ПГ до $404,5 \pm 12,6$ нмоль/л та збільшення вмісту Кр до $815,4 \pm 14,5$ нмоль/л.

На даний час недостатньо вивченими залишаються питання, що стосуються впливу HCV-інфекції на соціальне функціонування людини та якість її життя. Важливого значення в цьому плані набуває вивчення порушень психічної сфери у даного контингенту хворих [1, 2]. Пацієнтки із HCV-інфекцією можуть страждати як від соматичних симптомів, зумовлених перебігом хронічного захворювання (зниження апетиту, біль в животі, свербіж, підвищена стомлюваність), так і від психоемоційних порушень (депресії, зниження сексуальної активності, почуття самотності, безвиході). До цієї клінічної симптоматики приєднуються проблеми соціальної взаємодії, страждає якість життя (ЯЖ) жінок [3–7].

В даний час перинатальна психіатрія має ширше поняття за рахунок прийняття того факту, що депресія і тривога часто взаємопов'язані і розвиваються вже під час вагітності, тому ризик для дитини виникає ще до народження [118, 121].

Природні фізіологічні соматичні зміни, зумовлені перебігом вагітності, створюють тло, у якому легко розвиваються нервово-психічні розлади [60, 119]. Психічний стан вагітних значною мірою є результатом взаємодії двох основних факторів: екстрагенітальних, до яких слід віднести соматичні захворювання та індивідуально-типові особливості фізичного статусу жінки, та генітальних, до яких належать фізіологічні особливості жіночої статевої сфери. Крім того, на психічний статус вагітної впливають її індивідуально-психологічні та соціально-психологічні особливості [152].

Істотну роль розвитку психічних розладів у вагітних відіграють соціально-середовищні чинники. Соціально-економічна нестабільність сприяє розвитку неспокійних психічних розладів [88]. Військові дії, соціальна та побутова необлаштованість, відсутність спеціалізованої медичної допомоги, страх за своє життя та за майбутню дитину призводять до формування афективних порушень у вагітних жінок [36].

У свою чергу психоемоційний стан вагітних відіграє значну роль у розвитку патології вагітності. Психологічний стрес під час вагітності спричиняє цілий комплекс перинатальних проблем, що потребують серйозної уваги до психологічної сфери вагітних та лікування пов'язаних зі стресом акушерських ускладнень: загроза переривання вагітності, хронічна плацентарна недостатність, прееклампсія, невиношування вагітності [146]. Частота та ступінь тяжкості плацентарної недостатності (ПН) перебуває у прямій залежності від типу адаптації матері та плоду до родового стресу [45]. Прогресування хронічної ПН найчастіше спостерігається у вагітних із високим рівнем ваготонії, лабільності та реактивності ВНС у поєднанні з підвищеною тривожністю та наявністю депресії [85].

Одним із популярних методів, що дозволяють оцінити психічний стан пацієнтів, є суб'єктивне визначення якості життя (ЯЖ). Концепція ЯЖ виникла у 60-х рр. XX ст. минулого століття і була пов'язана з вивченням соціальних психологічних умов існування людини в індустріальному суспільстві. У 70-ті роки. з'явилося нове поняття цієї категорії - ЯЖ, пов'язане зі здоров'ям [103-105, 153, 154].

Таким чином, можна зробити висновок, що зміни рівня естрогенів у період вагітності сприяють зміні психічного статусу у матері, що може позначитися на розвитку дитини. Факторами, що сприяють порушенню психічного здоров'я вагітної, є генетичні та соціальні фактори, обтяжений акушерський анамнез, наявність психічних залежностей, патологія репродуктивної системи та екстрагенітальні захворювання.

Психопатологічні прояви при вірусних гепатитах можуть варіювати від маловиражених проявів астенії та загальносоматичних нездужань, що формують синдром хронічної втоми до виражених депресивних розладів. До клінічної симптоматики приєднуються проблеми соціальної взаємодії, страждає на якість життя хворих. Зниження соціальної підтримки визначає широкий спектр психологічних проблем. Згідно з останніми науковими публікаціями ЯЖ у жінок на тлі ХГС значно знижується, тому застосування психокорекції цих змін є самим ефективним методом для нормалізації їх психологічного стану.

Виходячи з вищевикладеного, вивчення стану психологічного здоров'я, факторів ризику, які сприяють зниженню якості життя та підвищенню рівня тривоги в період вагітності є актуальним напрямком в тактиці ведення вагітності у цих пацієнток.

Аналіз отриманих даних показав, що в I триместрі гестації у II групі дослідження було збільшення рівня соматичної тривоги соматичної (4,0 [0,5-6,0] проти 0,0 [0,0-1,5] в КГ; ($p < 0,001$), психічної (4,0 [2,5-6,0] в II групі проти 1,0 [0,0-2,0] в КГ; ($p < 0,001$), нейро-вегетативної (2,0 [1,0-4,0] в II групі проти 0,0 [0,0-2,0] в КГ, відповідно; ($p = 0,001$), сумарний рівень тривоги також був достовірно вище у пацієнток II групи - (12,0 [5,0-15,5] в II групі проти та 2,0 [0,0-5,0], в КГ відповідно; ($p < 0,001$). Сумарний рівень тривоги в II триместрі вагітності за всіма параметрами в II групі дослідження 10,0 [6,0-15,0] проти 6,0 [2,0-11,0] значно перевищував цей показник у КГ ($p < 0,001$). Особливо, звертає на себе увагу, статистично достовірна різниця за рахунок психічного компонента 4,0 [2,0-7,0] в II групі дослідження проти 1,0 [0,0-3,0], в КГ; ($p < 0,001$).

Аналізуючи показники рівня тривоги в III триместрі вагітності, слід відмітити зберігання тенденції підвищення рівня сумарної тривоги в II групі дослідження 9,0 [4,0-15,0] проти 5,0 [2,0-10,5] в КГ; ($p = 0,003$). Ця тенденція зберігалася за рахунок тільки психічного компонента в II групі дослідження 4,0 [1,0-6,0] проти 2,0 [0,0-3,0] в КГ; ($p < 0,001$) та була 2 рази вище. У I триместрі вагітності відзначалися нижчі показники рівня ЯЖ у вагітних II групи, ніж в КГ (46,0 [40,0-49,5] та 53,0 [47,5-57,0], відповідно; за рахунок низької оцінки матеріального (12,0 [10,5-13,0] и 14,5 [12,5-15,5], відповідно; ($p < 0,001$) та соціального (11,0 [9,0-12,0] та 12,5 [12,0-14,5], відповідно; ($p = 0,001$) статусу. Згідно з отриманими результатами, у I триместрі вагітності сумарна оцінка ЯЖ ($M_e [Q1-Q2]$) була нижче у II групі вагітних проти цього показника в КГ. Також звертає увагу зниження оцінки становища у суспільстві ($p = 0,002$), душевного спокою ($p = 0,003$), житлових умов ($p = 0,010$), харчування ($p = 0,019$), здоров'я ($p < 0,001$) та матеріального становища ($p < 0,001$).

Аналіз показників ЯЖ в II триместрі в досліджуваних групах показав що в II групі дослідження сумарна оцінка ЯЖ достовірно нижче (46,0 [40,0-50,0] проти 52,0

[47,0-56,0] в КГ, $p < 0,001$. Треба звернути увагу на те, що зниження цього показника було не тільки в оцінці матеріального та соціального стану, як було в I триместрі вагітності, а і в оцінці психічного статусу в II групі дослідження - (15,0 [13,0-17,0] проти 18,0 [15,0-20,0] в КГ, $< 0,001$). Також спостерігалось достовірне зниження: здоров'я ($p < 0,001$), матеріального становища ($p = 0,007$), душевного спокою ($p < 0,001$), харчування ($p = 0,036$), житлових умов ($p = 0,042$). Оцінка становища у суспільстві ($p > 0,05$) була не достовірною, але параметри психічного фактору такі як духовні потреби ($p < 0,001$), спілкування з друзями ($p = 0,005$), розвага ($p = 0,003$) та відпочинок ($p = 0,013$) стали достовірно відмінними між II групою дослідження та КГ. III триместр вагітності характеризувався збереженням всіх цих показників, а саме: зниженням сумарної оцінки ЯЖ в II групі дослідження (46,0 [42,0-51,0] проти 52,0 [46,0-56,5] в КГ, $p < 0,001$) майже за всіма параметрами. Оцінка сім'ї в обох групах дослідження була однаковою - (8,0 [6,0-8,0] в II групі дослідження проти 8,0 [7,0-8,0] в КГ, $p = 0,069$). Що стосується показників здоров'я ($p < 0,001$), душевного спокою ($p < 0,001$), духовних потреб ($p < 0,001$), розваг ($p = 0,027$), матеріального стану ($p = 0,02$), харчування ($p = 0,009$) та житлових умов ($p = 0,011$) вони також мали тенденцію до зниження.

Аналізуючі результати оцінки особистісної та реактивної тривожності, в III триместрі, ми спостерігаємо достовірне підвищення їх в обох досліджуваних групах. Середній рівень цих показників складав (31-45 балів): рівень особистісної тривожності в II групі 20 (50,0%) вагітних та 9 (18,0%) вагітних в КГ, $p < 0,05$; рівень реактивної тривожності 17 (42,5%) вагітних II групи та 10 (20,0%) вагітних в КГ, $p < 0,05$. Такий рівень тривожності є оптимальним для адаптації та адекватної реакції на фактори стресу. Треба відмітити, що поряд з цим, у вагітних II групи спостерігається високий рівень особистісної та реактивної тривожності (≥ 46 балів) - відповідно 11 (27,5%) випадків та 12 (30,0%) випадків, в КГ дослідження такий високий рівень тривожності відсутній.

Отримані дані свідчать про відсутність оцінки стану самою вагітною, що опосередковано може впливати на формування недостатньо ефективну реакцію на стресовий подразник, та формувати фон на тлі якого збільшується частота розвитку

акушерських та перинатальних ускладнень. Все вище перераховане потребує своєчасної корекції починаючи з прегравідарної підготовки та протягом всього періоду гестації.

Таким чином, використання психометричного тестування при обстеженні вагітних із HCV-інфекцією дозволило оцінити стан психічного здоров'я цих пацієнток. Ми отримали наступні результати - підвищення рівня тривоги в I та II триместрі (нейровегетативний, психічний, соматичний компонент), а в III триместрі переважав психічний компонент. Показники ЯЖ були достовірно нижче по триместрам: за рахунок соціального та матеріального параметрів в I триместрі, психічного статусу, низької оцінки стану здоров'я, душевного спокою та духовних потреб в II триместрі.

Таким чином оцінка рівня тривоги з використанням шкали HARS при вагітності, яка перебігає на тлі HCV- інфекції, є дуже ефективним та простим методом діагностики порушення психосоматичного стану у цих вагітних. Для оцінки ЯЖ треба застосовувати найпростіший опитувальник ЯЖ, який дозволяє лікарю акушер-гінекологу оцінити соціальний, матеріальний та психологічний статус вагітної.

З урахуванням того, що найбільш виражене зниження імунітету у вагітних відбувається в II половині вагітності і в цей же період зростає ризик вертикальної передачі інфекції, вивчення імунного статусу, проводилося у обстежених вагітних у III триместрі (28-30 тижнів).

При аналізі показників клітинної ланки імунітету у вагітних II групи при порівнянні з КГ були виявлені більш низькі показники імунорегуляторного індексу (PI) ($CD3+CD4+/CD3+CD8+$). Відзначалися вищі показники відносної кількості $CD3+HLA-DR+$ і абсолютної кількості $CD3+HLA-DR+$ у вагітних II групи. Кореляційний аналіз виявив у вагітних II групи у III триместрі наявність взаємозв'язків між показниками клітинного імунітету: PI мав сильні позитивні зв'язки із вмістом $CD3+CD4+$ -лімфоцитів – відносним ($r=0,825$; $p<0,001$) та абсолютним вмістом ($r=0,4 = -0,876$; $p<0,001$) та помірні негативні – з абсолютним вмістом $CD3+CD8+$ -клітин ($r=-0,487$; $p<0,001$); помірні негативні кореляційні

зв'язки між процентним вмістом CD3+CD4+-лімфоцитів та CD3+CD8+-лімфоцитів ($r=-0,535$; $p<0,001$). Виявлено сильну позитивну кореляцію між відсотковим вмістом активованих Т-лімфоцитів (CD3+HLA-DR+) та природних кілерів (CD3-CD16+56+) ($r=0,994$; $p<0,001$). Рівень РНК в II групі вагітних в 36 тижнів мав помірні позитивні кореляційні зв'язки з відносним вмістом CD3+CD8+ ($r_s=0,533$; $p=0,014$) і CD3-CD16+56+ ($r_s=0,627$; $p=0,003$), значенням IPI CD3+CD4+/CD3+CD8+ ($r_s=-0,561$; $p=0,033$), відносним ($r_s=-0,619$; $p=0,032$) і абсолютним вмістом CD19+ ($r_s=-0,464$; $p=0,032$). Активація неспецифічної гуморальної імунної відповіді у вагітних із II групи – як за рахунок підвищення вмісту IgG, так і IgM. Дослідження вмісту ЦІК у сироватці крові у вагітних II групи порівняно з КГ показало вищі показники. При HCV- інфекції виявлено позитивні кореляції рівня ЦІК з активністю АЛТ ($r=0,432$; $p=0,034$) та АСТ ($r=0,557$; $p=0,025$).

Таким чином, клітинна імунна відповідь у вагітних II групи у III триместрі характеризувалась підвищенням супресорної ланки в імунорегуляції, супроводжувався зниженням імунорегуляторного індексу, переважно за рахунок підвищення відносного вмісту Т-супресорів при HCV- інфекції, підвищення абсолютної кількості активованих Т-лімфоцитів. У III триместрі у вагітних II групи, при порівнянні з практично здоровими, виявлено активацію неспецифічної гуморальної імунної відповіді – підвищення IgM, встановлені підвищення рівня ЦІК. Активність вірусної реплікації в III триместрі вагітності при HCV- інфекції була пов'язана зі станом клітинного імунітету, що підтверджувалося при HCV- інфекції - Т-лімфоцитів і природних кілерів, негативних В-лімфоцитів.

При вірусних інфекціях цитокіни мають значення, з одного боку, в елімінації збудників, з іншого боку – ушкодження тканин [527]. Вивчення спектра цитокінів у обстежених вагітних показало нижчі концентрації ІФН- α у сироватці крові у вагітних із HCV- інфекції (II група) порівняно з показниками КГ. Підвищення значень ІФН- α вище за пороговий рівень (5,0 пг/мл) виявлено лише у 5 (12,5%) вагітних II групи. Концентрація ІФН- α у сироватці крові у вагітних II групи у III триместрі мала нижчі значення при порівнянні з КГ ($p<0,001$). Щодо ІФН- γ при HCV- інфекції його вміст у сироватці крові був нижчим, ніж у здорових вагітних КГ

($p < 0,006$). Вивчення рівня протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10 у сироватці крові у вагітних II групи показало статистично значуще зниження їх кількості при порівнянні з аналогічними показниками у вагітних КГ у III триместрі ($p < 0,05$). Кореляційний аналіз виявив помірний позитивний зв'язок між вмістом ІЛ-4 та ІЛ-10 ($r_s = 0,442$, $p < 0,001$). Зміст ІЛ-10 мав помірну позитивну кореляцію з концентрацією прозапального цитокіну ІЛ-1 β ($r_s = 0,506$, $p < 0,001$).

Аналіз взаємозв'язків цитокінового профілю у вагітних II групи з рівнем вірусного навантаження РНК у III триместрі показав наявність помірного негативного взаємозв'язку між вмістом ІФН- γ та рівня РНК ($r_s = -0,575$, $p = 0,041$). Цей факт є підтвердженням важливої ролі ІФН- γ у противірусному захисті при HCV-інфекції. Крім того, було виявлено помірні позитивні зв'язки рівня РНК із вмістом ІЛ-10 ($r_s = 0,442$, $p = 0,007$).

Незважаючи на те, що ХГС у період вагітності характеризуються мало вираженими клінічними проявами [62, 63, 71, 86, 154], не виключено їхнього негативного впливу протягом вагітності [47, 38]. Ми провели аналіз клінічних синдромів та симптомів порушення функції печінки у вагітних HCV-інфекцією. Клінічна симптоматика у вагітних із HCV-інфекцією була слабо вираженою. Незважаючи на відсутність активних скарг у більшості вагітних, проте при збиранні анамнезу та клінічному огляді вдалося виявити прояви астено-вегетативного та диспепсичного синдромів, а також ознаки ураження печінки. У I триместрі вагітності жінки із HCV-інфекцією мали прояви переважно астено-вегетативного та диспепсичного синдромів, які були більш виражені та зустрічалися частіше, ніж у КГ вагітних. Астено-вегетативний синдром у вагітних із HCV-інфекцією виявлявся в основному в вигляді підвищеної стомлюваності, дратівливості та порушенням сну. Диспепсичний синдром найчастіше у вагітних II групи виявлявся у вигляді почуття тяжкості в області епігастрію поза зв'язком з прийом їжі. Нудота і блювота, частота яких була дещо вищою у вагітних II групи ($p = 0,030$), ніж у КГ, мабуть, були зумовлені розвитком раннього токсикозу, оскільки надалі ці симптоми у більшості вагітних були відсутні. Зниження апетиту було характерно лише для вагітних із

HCV-інфекцією ($p=0,024$). Так само частіше у вагітних II групи виявляли біль у правому підребер'ї ($p=0,003$) та метеоризм ($p<0,001$).

Ознаки ураження печінки в I триместрі переважно у вигляді субіктеричності склер, гепатомегалії, хворобливості, зміни консистенції печінки відзначалися тільки у вагітних із HCV-інфекцією. Позапечінкові знаки у вигляді телеангіектазії та пальмарної еритеми були виявлені лише у вагітних II групи. У II триместрі вагітності вираженість астено-вегетативного синдрому у вагітних із HCV-інфекцією була вищою, ніж у КГ вагітних, за рахунок слабкості ($p<0,001$) та підвищеної стомлюваності ($p<0,001$). Більш виражена слабкість у вагітних II групи ($p<0,001$), ймовірно, була обумовлена раннім токсикозом. Сонливість, яка частіше зустрічалася, ніж у КГ вагітних, у вагітних із HCV-інфекцією ($p=0,003$), мала тенденцію до більш частого виявлення. У той же час у 9 (7,5%) вагітних II групи з'явився такий симптом як порушення концентрації уваги, який був відсутній у здорових ($p=0,018$). Диспепсичний синдром у II триместрі вагітності у вагітних II групи характеризувався зменшенням частоти виявлення нудоти та блювання - значні відмінності щодо зниження апетиту – 3 (7,5%), $p=0,048$. 5 (12,5%) випадків, відчуття тяжкості та болю в області печінки та епігастрію 2 (5,0%), появою печії – 6 (15,0%) випадків, частота якої, при порівнянні з КГ здорових, була вищою ($p=0,009$). Наприкінці II триместру у 3 (7,5%) вагітних із HCV-інфекцією був виявлений виражений свербіж шкіри, мабуть, за рахунок розвитку ВПХВ.

При клінічному огляді у II триместрі не відмічався розвиток синдрому жовтяниці, але у 9 (22,5%) вагітних II групи, ($p=0,018$) виявлено крайову субіктеричність склер, що, можливо, було відображенням порушення білірубінового обміну. Пальмарна еритема в цей період у поодиноких випадках визначалася у здорових вагітних – 3 (6,0%) і значно частіше виявлялася у вагітних II групи – 17 (42,5%) випадок ($p<0,001$). Болючість печінки при пальпації була у вагітних із HCV-інфекцією - 6 (15,0%) випадків ($p=0,049$). У III триместрі вагітності у II групі дослідження зберігалися значні відмінності по астено-вегетативному синдрому, при порівнянні з КГ, який проявлявся стомлюваністю -21 (17,5%) ($p<0,001$), порушенням сну - 20 (16,7%), сонливістю - 47 (39,2%) та труднощами із засипанням.

Подразливість відзначалася значно частіше, ніж у здорових, у вагітних ОГ - 14 (11,7%) випадків ($p=0,033$), головний біль у вагітних з ХГС виявлялася частіше - 11 (9,2%) випадків, ніж у здорових вагітних - 1 (2,5%) випадок, ($p=0,033$). Диспепсичний синдром у III триместрі вагітності в II групі, при порівнянні зі здоровими (КГ), характеризувався зниженням апетиту - 6 (15,0%) випадків, ($p=0,012$), болями в області епігастрії та правому підребер'ї - 5 (12,5%) випадків, ($p=0,001$), а також більш частим розвитком печії - 9 (22,5%) випадків проти 3 (6,0%) випадків в КГ, ($p<0,001$). Нудота і блювання вже не були характерними для цього періоду, були виявлені у однієї жінки - 1 (2,5%) з II групи та обумовлені загостренням хронічного холециститу. Свербіж шкіри був більш характерний для вагітних II групи - 4 (10,0%) випадків, ($p=0,009$), ніж для здорових 1 (2,0%) випадок. Шкірні висипання та сухість шкіри зустрічалися в II групі - 2 (5,0%) випадки та були відсутні у КГ вагітних. Субіктеричність склер не зустрічалася у КГ вагітних, але часто виявлялася у вагітних II групи - 15 (37,5%) випадків ($p<0,001$).

Згідно з даними літератури, позапечінкові знаки (телеангіектазії та пальмарна еритема) можуть з'являтися і при нормальній вагітності [155]. Тим не менш, якщо телеангіектазії у КГ вагітних можна було виявити лише в поодиноких випадках - 1 (2,0%) випадок, то у вагітних II групи їх частота наростала до III триместру і була значно вищою, ніж у КГ - 9 (22,5%) випадків, ($p<0,001$). Гепатомегалія та болючість печінки - 3 (7,5%) випадків та зміна її консистенції при пальпації, як правило, частіше зустрічалися у вагітних II групи ($p<0,001$), так само як і щільна консистенція печінки, визначалася тільки в II групі вагітних - 4 (10,0%) випадків, ($p=0,001$). Спленомегалію при пальпації вдалося виявити лише у 2 (5,0%) вагітних II групи. Набряки гомілок при огляді вагітних жінок II групи у III триместрі виявлялися достовірно частіше - 9 (22,5%) випадок, ніж у здорових - 2 (4,0%), ($p<0,001$). Ехоскопічні ознаки (гепатоспленомегалія, зміна структури печінки та її судинної системи, збільшення підпечінкових лімфовузлів та стеатоз) зустрічалися тільки у вагітних II групи, а частина з них (зміни з боку жовчного міхура та підшлункової залози) зустрічалися одночасно і у КГ вагітних. Ознаки ураження печінки при УЗД виявлялися у вагітних II групи - 30,0%, відповідно, частіше, ніж при клінічному

огляді – 15,0% відповідно. Ознаки хронічного холециститу у вигляді потовщення стінки жовчного міхура зустрічалися як у вагітних II групи, так і у КГ вагітних, але у вагітних II групи їх частота була майже у 2 рази вищою, ніж у здорових ($p < 0,001$). Ознаки дисхолії у вигляді наявності суспензії в жовчному міхурі з однаковою частотою зустрічалися у вагітних II групи, 5 (12,5%) проти 1 (2,0%) випадків в КГ ($p > 0,05$). Дифузні зміни підшлункової залози визначалися у вагітних II групи набагато частіше, ніж у ($p = 0,009$) у КГ вагітних ($p < 0,001$). Така ознака як астеничний синдром (слабкість та підвищена стомлюваність) у вагітних із ХГС корелює з гепатомегалією, підвищенням ехогенності печінки. Біль при пальпації печінки у вагітних із ХГС поєднувалася з гепатомегалією (слабкий зв'язок), підвищенням ехогенності печінки, дифузними змінами печінки, спленомегалією, ознаками портальної гіпертензії (зв'язку середньої сили). Наявність щільної консистенції печінки мало позитивні зв'язки середньої сили з гепатомегалією, збідненням судинного малюнка, збільшенням діаметра селезінкової вени у вагітних із ХГС. Крім того, у вагітних із ХГС щільна консистенція печінки поєднувалася з підвищенням ехогенності печінки, дифузними змінами печінки (слабкі зв'язки), спленомегалією, збільшенням діаметра портальної вени (зв'язку середньої сили). Наявність суспензії в жовчному міхурі у вагітних жінок з ХГС мала слабкий зв'язок зі свербінням шкіри.

Ми провели порівняльну характеристику біохімічних показників крові у обстежених вагітних по триместрам вагітності. Для досліджуваних вагітних з ХГС не була характерна жовтяниця, підвищення рівня загального білірубіну вище за норму в I триместрі було зареєстровано у 3 (7,5%) – з ХГС, у II триместрі – у 4 (10,0%), відповідно, у III триместрі – у 2 (5,0%) випадків. Середні показники вмісту загального білірубіну в сироватці крові у вагітних з ХГС у I, II та III триместрах не мали відхилень від групи контролю ($p > 0,05$). Рівень АЛТ та АСТ, представлений у вигляді медіанних значень та інтерквартильних інтервалів у вагітних з ХГС, виявив достовірні відмінності значень (Me) як АЛТ, так і АСТ у вагітних з ХГС при порівнянні з КГ. Це стосувалося не тільки їх вихідного рівня у I триместрі, а й показників у II та III триместрах. Достовірні відмінності за вмістом загального білка у II групі порівнянно з даними КГ відмічено протягом всього гестаційного періоду

($p=0,001$). Дослідження рівня холестерину в III триместрі, що є одним із маркерів ВПХВ, показало достовірно високі показники у вагітних із ХГС при порівняннях з аналогічними показниками у КГ, а частота підвищення рівня загального холестерину вище за норму у вагітних з ХГС та КГ склала, відповідно: 25 (62,5%) та 8 (16,0%). При цьому частота підвищення рівня загального холестерину у вагітних з ХГС була значно вищою, ніж у вагітних КГ ($p<0,001$).

Таким чином, середні показники білірубіну у вагітних з ХГС не мали значних відхилень від КГ, переважали зміни з боку амінотрансфераз з помірним ступенем активності. Нижчі показники рівня загального білка відзначалися у вагітних ХГС у всіх триместрах вагітності, особливо вираженими були відмінності у III триместрі.. Рівень холестерину в сироватці крові в III триместрі був більш високим у вагітних із ХГС при порівнянні зі здоровими.

Згідно з отриманими даними, результати дослідження дозволяють укласти, що співвідношення поширеності маркерів ХГС у вагітних відповідає поширеності цих захворювань у загальній популяції. Вагітні з ХГС, у порівнянні з здоровими вагітними, відрізняються великим неблагополуччям щодо адиктивних станів та соціально-демографічних характеристик. Психічний стан у вагітних із ХГС характеризується підвищеним рівнем психічної тривоги та нижчою оцінкою якості життя у всі періоди гестації. Психометричне тестування дозволяє виявити як психічні, а й додаткові фізичні симптоми, провести їх кількісну оцінку, оцінити їх динаміку під час вагітності.

Незважаючи на відсутність активних скарг та клінічних симптомів у більшості вагітних з ХГС підвищена частота ознак, пов'язаних з ураженням печінки та вагітністю, з більш високою частотою клінічних симптомів та ехоскопічних ознак ураження печінки. При ХГС у вагітних більш характерно, ніж для практично здорових, зниження рівня гемоглобіну та збільшення частоти анемії, підвищення кількості лейкоцитів, більш високі показники ШОЕ. У частини вагітних з ХГС виявляються підвищені рівні амінотрансфераз у I, II та III триместрах з їх значним зниженням на момент пологів, знижений рівень загального білка, у III триместрі – підвищення рівня холестерину. Виявлено кореляційні взаємозв'язки між клінічними

проявами та ехоскопічними ознаками у вагітних із HCV-інфекцією. Для них характерні клінічні прояви та ехоскопічні ознаки, пов'язані з ураженням печінки, з тенденцією до більш виражених змін у вагітних із HCV-інфекцією.

На II етапі та III етапі роботи, проведено оцінка клінічної та лабораторної ефективності запропонованого алгоритму прегравідарної підготовки та тактики ведення вагітності у досліджених пацієнток та проаналізовано перебіг вагітності, пологів та стан новонароджених. В проспективне дослідження включено 80 вагітних з HCV-інфекцією, які будуть розподілені на групи: I (основна) група – 40 вагітних з HCV-інфекцією, яким на прегравідарному етапі та протягом вагітності буде запропонований алгоритм тактики ведення вагітності розроблений автором; II (порівняльна) група – 40 вагітних з HCV-інфекцією, які спостерігались згідно клінічних протоколів МОЗ України; контрольна група (КГ) – 50 соматично здорових вагітних з фізіологічним перебігом вагітності.

Аналіз вивчення соматичного, акушерсько-гінекологічного анамнезу у вагітних досліджуваних груп показала достовірну відсутність між основними показниками ($p > 0,05$), що дає можливість порівнювати їх між собою. Між тим, високий рівень обтяженості соматичного та гінекологічного анамнезу, зі свого боку на тлі HCV-інфекції, пояснює необхідність здійснення поставлених задач дослідження, зокрема розробки прегравідарної підготовки та ранньої профілактики порушень в фетоплацентарному комплексі під час вагітності у цих пацієнток.

На підставі проведених нами досліджень та отриманих результатів була визначена тактика ведення жінок з ХГС у період вагітності, яка включала виявлення рівня інформованості жінки про захворювання, визначення тривоги та якості життя (ЯЖ), визначення рівня віремії в період вагітності. Після визначення рівня тривоги та ЯЖ та оцінки психосамотичного стану з використанням психометричного тестування, виявлялася група пацієнток, які потребують проведення психокорекції та направлення до лікаря-психотерапевта. Пацієнтки, у яких діагноз було поставлено до настання справжньої вагітності, мали застарілу інформацію, отриману від лікарів різних спеціальностей. Потрібні зусилля, щоб переконати цих жінок. Наголошувалося на природному занепокоєнні за власне здоров'я, можливість

ускладнень під час вагітності та пологів, здоров'я майбутньої дитини тощо. Звістка про наявність ХГС у частини пацієнток загострювала сімейні стосунки, викликала почуття провини, тривогу за здоров'я майбутньої дитини тощо. Частину вагітних приховували від подружжя наявність інфікування.

Основними джерелами інформації для вагітних жінок були: інтернет – 69 (86,2%), знайомі та родичі – 9 (11,2%) та лише у 2 (2,5%) – лікар. Інформацію в інтернеті жінки переважно отримували на форумах, а не на спеціальних сайтах для пацієнтів. Більшість пацієнток 71 (88,7%) знали, що ВГС може передаватися при контакті з кров'ю, але одночасно 23 (28,7%) вважали, що віруси можуть передаватися за будь-якого контакту з хворим і 13 (16,2%) – через посуд та харчові продукти. При цьому 19 (23,7%) вагітних із ХГС вважали, що вони є високозаразними для оточуючих. Було з'ясовано, що пацієнтки з ХГС, особливо першородні жінки, мають низький рівень поінформованості про вірусні гепатити, що може сприяти розвитку у них тривоги та стресу, дезадаптації у період вагітності.

Для підвищення поінформованості вагітних жінок проводилася індивідуальна усна розмова про поширеність, фактори передачі вірусів гепатиту С, характер перебігу хвороби, у тому числі в період вагітності, а також можливості профілактики. Основним завданням лікаря акушер-гінеколога була профілактика передачі інфекції від матері до дитини. Крім того, проводилося планування спостереження дитини після народження, а також надавалася інформація про можливості протівірусної терапії після закінчення грудного вигодовування. За бажанням проводилося консультування сімейних пар. Було проведено обстеження контактних осіб, по бажанню вакцинація проти гепатиту В.

З урахуванням того, що надання необхідної інформації щодо ВГС не завжди було достатнім для усунення тривоги та напруги у вагітних І групи проводились психопрофілактичні заходи. Після встановлення діагнозу та психометричного тестування пацієнтки І групи при рівні тривоги (25 балів і більше) або за наявності тривоги при повторному тестуванні (14 балів і більше) прямували до лікаря-психотерапевта для уточнення психопатологічного стану. З вираженою тривогою (46 балів і більше) були направлені до лікаря-психотерапевта в І триместрі 3 (7,5%)

пацієнтки I групи, у II триместрі направлялися до лікаря-психотерапевта всі вагітні з розвитком тривоги (14 балів і більше за шкалою HARS) - всі 40 (100,0%) вагітні I групи..

При розробці психопрофілактичних заходів, у вагітних I групи, враховувалися дані анамнезу (особистісні та індивідуально-психологічні особливості, освітній рівень, сімейний стан, акушерсько-гінекологічний анамнез, соматичні та психосоматичні захворювання), характерологічні особистісні особливості, а також рівень віремії та ризик вертикальної передачі. При виражених психічних розладах і психосоматичних розладів спосіб корекції у обстежених вагітних I групи підбирався і проводився лікарем-психотерапевтом в індивідуальному порядку. У 33 (82,5%) пацієнток I групи використовувалася короткострокова індивідуальна психокорекція [83], спрямована на надання емоційної підтримки, вираження співчуття, роз'яснення причин погіршення психічного стану, у 7 (17,5%) – довгострокова підтримуюча психотерапія.

Для реєстрації суб'єктивної динаміки психоемоційного стану проводилося порівняння результатів вихідного психологічного тестування, що включало шкалу Гамільтона (HARS) з метою оцінки рівня тривоги, опитувальник якості життя та оцінка якості життя за запитальником CLDQ, та результатів подальшого тестування у всіх обстежених пацієнток. Оцінка психологічного статусу здійснювалася в I триместрі вагітності (до початку роботи з перинатальним психологом – для основної групи I групи), після завершення курсу психокорекційних заходів у I групі в III триместрі (28 – 32 тижні вагітності).

Показником ефективності заходів була динаміка психометричних показників перед початком дослідження і перед пологами, що полягає в зниженні рівня сумарної тривоги ($p=0,012$) за Гамільтоном за рахунок нейровегетативної ($p=0,009$), психічної ($p=0,001$), соматичної тривоги ($p=0,016$). Динаміка показників якості життя (ЯЖ) у вагітних I групи показала значне підвищення сумарної оцінки ЯЖ за рахунок психічного ($p=0,046$) та соціального ($p=0,034$) статусу. Визначення ЯЖ з опитальника CLDQ показало підвищення у вагітних I групи сумарної оцінки CLDQ ($p=0,018$) за рахунок зменшення соматичних симптомів ($p=0,043$), поліпшення

емоційного функціонування ($p=0,026$), зменшення занепокоєння ($p=0,026$). Пологи у всіх вагітних I групи протікали без виражених емоційних заворушень, випадків розвитку післяпологової депресії не було виявлено. В результаті визначення оцінки пацієнток за шкалою самопочуття у III триместрі вагітності встановлено, що показник у пацієнток I основної групи залишився достовірно вищим - $4,88 \pm 1,56$ [95% ДІ: 4,38 – 5,37] ніж у I триместрі. У II групі дослідження, значення цього показника відрізняється від визначеного у I триместрі та становить $3,19 \pm 1,05$ [95% ДІ: 2,84 – 3,54], що говорить про зниження загального самопочуття вагітних II групи зі збереженням статистичної достовірності між групами дослідження ($p<0,001$).

Після завершення етапу системних корекційних заходів була проведена повторна оцінка показників особистісної та реактивної тривожності в III триместрі вагітності. Було відмічено статистично достовірні відмінності за часткою жінок з високим рівнем особистісної тривожності (≥ 46 балів) між пацієнтками I та II груп – 10% (4 пацієнтки) та 27,5% (11 пацієнток) відповідно, $p<0,001$. Також варто зазначити, що частина жінок з високим рівнем реактивної тривожності (≥ 46 балів) у I групі є достовірно нижчою у порівнянні з такою в II групі дослідження: 3 (7,5%) випадків проти 12 (30,0%) випадків відповідно, $p<0,001$. Проведені психокорекційні заходи дозволили знизити показники як особистісної, так і реактивної тривожності серед пацієнток I групи, що свідчить про тривалу нормалізацію стану адаптивних реакцій цих пацієнток.

Поширеність HCV-інфекції серед жінок репродуктивного віку в більшості західних країн варіюється від 0,5% до 4,8% [1, 2]. Хронічний гепатит С з мінімальним або слабким ступенем активності практично не впливає на перебіг вагітності. Ризик її невиношування, ускладнень у процесі вагітності та пологів, вроджених аномалій плода та інших несприятливих результатів не перевищує такої у вагітних без хронічного гепатиту [3]. Однак наявність у вагітної хронічного вірусного гепатиту високого ступеня запальної активності та/або холестазу і, особливо цирозу печінки у фазі декомпенсації, а також інших обтяжливих факторів сприяють розвитку прееклампсії, екскреторного гепатозу, невиношуванню вагітності та життєво небезпечних ускладнень під час пологів [4, 5, 6]. Деякі

дослідження схиляють до висновку про відсутність негативного їх впливу на внутрішньоутробний розвиток плода, але вказують на внутрішньоутробне інфікування причиною якого є підвищення вірусного навантаження в III триместрі вагітності, що обумовлює ризик вертикальної трансмісії в пологах [1, 32, 156].

Поширення HCV-інфекції серед населення сприяло збільшенню інфікування вагітних жінок. Профілактика передачі інфекції від матері до дитини є важливим проблемою охорони здоров'я. Основним фактором ризику передачі інфекції під час вагітності є рівень віремії при ХВГ. Відома роль клітинного та гуморального імунітету та цитокінового профілю в імунопатогенезі HCV-інфекції проте маловивченою є роль імунної системи у підтримці рівня вірусної реплікації при HCV-інфекції у період вагітності [8, 83].

На підставі систематичного огляду даних MEDLINE (з 1947 по травень 2012 р.) та бази даних Cochrane Library, реєстрів клінічних досліджень та оглядів літератури англійською мовою було зроблено висновок, що жодне втручання чітко не продемонструвало ефективність зниження ризику передачі HCV-інфекції від матері дитині. Хоча суто теоретично зрозуміло, зниження вірусного навантаження при HCV-інфекції має знизити ризик вертикальної передачі [10,11].

Відомо, що високі рівні материнського ІФН протягом вагітності можуть захищати плід від передачі інфекції, тому з цією метою в останні роки успішно застосовують рекомбінантні ІФН [13, 155]. що дозволяє віднести їх до поліфункціональних біорегуляторів широкого спектру дії та гомеостатичним агентам. Є поодинокі роботи з вивчення ефективності Віферону у вагітних для зниження вертикальної передачі HCV-інфекції. Але, незважаючи на проведення імунпрофілактики, передача HCV-інфекції від матері до дитини все ж відбувається. Застосування аналогів нуклеозидів при HCV-інфекції призводить до зниження рівня вірусного навантаження та ризику передачі інфекції від матері до дитини [15, 16].

Стандартна противірусна терапія HCV-інфекції протипоказана під час вагітності. Інтерферон, що містять препарати в супозиторіях, можуть бути використані при HCV-інфекції у III триместрі вагітності для профілактики вертикальної передачі інфекції [156].

Ми вивчили вплив імунокоригуючої терапії в III триместрі на показники імунного статусу у вагітних із вірусною гепатит С (HCV)-інфекцією для профілактики вертикальної трансмісії вірусу гепатиту С від матері до дитини. Проведено проспективний клініко-статистичний аналіз імунного статусу в 28 та 36 тижнів вагітності у 57 жінок із HCV-інфекцією, які були поділені на групи: I група - 28 вагітних, які отримували Рекомбінантний ІФН- α 2, II група – 29 вагітні, які не отримували його. Всі характеристики послужили основою вибору рекомбінантного альфа-2 інтерферону для профілактичного використання у вагітних із HCV-інфекцією з метою зниження ризику передачі інфекції від матері до дитини [47].

Препарат призначався вагітним із HCV-інфекцією при позитивних результатах ПЛР та вірусному навантаженні ($>10^5$ копій/мл): 1 курс – з 28-30 тижнів по 2 свічки 2 рази ректально 10 днів; 2 курс - з 36-37 тижнів по 2 свічки 2 рази ректально 10 днів.

Термін початку прийому препарату зумовлювався тим, що при HCV-інфекції ризик передачі інфекції на ранній стадії вагітності низький. Матері з HCV-інфекцією зазвичай передають вірус у перинатальний період, найчастіше під час пологів [18]. Тому доцільним було проведення профілактичної медикаментозної терапії у III триместрі вагітності, з початку перинатального періоду (28 тижнів). Крім того, вплив лікарських препаратів у цей період на плід набагато нижчий, ніж у I та II триместрах [19].

Динаміка зміни показників імунного статусу в групах вагітних жінок показала наступне: у I групі вагітних жінок було виявлено зниження відносного вмісту CD8⁺-лімфоцитів у 36 тижнів при та HCV-інфекції ($p=0,032$) порівняно з вихідним рівнем 28 тижнів. При цьому показники відносного та абсолютного вмісту CD8⁺-лімфоцитів у 36 тижнів вагітності у жінок I групи були достовірно нижчими, ніж відповідні показники у II групі ($p<0,05$) і не відрізнялися від аналогічних показників КГ. Імуннорегуляторний індекс (ІРІ) - відношення CD4⁺/CD8⁺ у вагітних I групи підвищився і був достовірно вищим у 36 тижнів гестації порівняно з вихідним рівнем при HCV-інфекції ($p=0,034$) При цьому різниця між середніми показниками ІРІ в 36 тижнів вагітності у вагітних I групи та II групи порівняння була достовірною

($p=0,007$). Вихідні показники ІРІ за частотою зниження у досліджуваній групі вагітних І групи та ІІ групою порівняння не відрізнялися, то до 36 тижнів гестації частота зниження показника ІРІ у вагітних, які отримували інтерферон, була достовірно нижчою, ніж у групі порівняння ($p<0,001$). Відношення шансів (ВШ) для нормалізації ІРІ при застосуванні інтерферону порівняно з групою порівняння склала для вагітних І групи ВШ 4,26 (95% ДІ: 1,56-11,35, $p<0,001$).

Дослідження гуморального імунного статусу у вагітних жінок із HCV-інфекції не виявило суттєвих відмінностей у групах. У 36 тижнів рівні ЦІК у ІІ групі порівняння були вищими за аналогічні показники КГ ($p<0,05$) та І групи ($p<0,05$). Визначення рівня ІФН- α сироватці крові у досліджуваних вагітних показало нижчі показники в обох групах у 28 тижнів при порівнянні з показниками КГ ($p<0,001$).

Після застосування І курсу профілактичної терапії інтерфероном в І групі середній показник рівня ІФН- α в 36 тижнів гестації значно відрізнявся від вихідного рівня ($p<0,001$) та від аналогічного показника групи порівняння ($p=0,003$). У ІІ групі вагітних показники ІФН- α в 36 тижнів гестації залишалися на низькому рівні і були значно нижчими при порівнянні з аналогічними показниками КГ ($p<0,001$).

Таким чином, призначення профілактичної імунної терапії вагітним жінкам із HCV-інфекції супроводжувалося перед пологами нижчими показниками кількості CD8⁺-лімфоцитів та вищими показниками імунорегуляторного індексу CD4⁺/CD8⁺ та рівня ІФН- α у сироватці крові. Активация гуморального імунітету супроводжувалася підвищенням рівнів IgM та IgG, виявлено підвищення рівня ЦІК. У вагітних жінок із HCV-інфекцією у ІІІ триместрі визначено зниження продукції ІФН- α , протизапальних цитокінів. Призначення профілактичної імунної терапії вагітним із HCV-інфекцією сприяло зниженню показників CD8⁺-лімфоцитів та підвищенню ІРІ, а також підвищенню рівня ІФН- α .

Для досягнення кращих наслідків розродження вагітних із HCV-інфекцією потрібно використати комплексний підхід, де індивідуальні особливості кожної вагітної мають надважливе значення для зменшення частоти акушерських та перинатальних наслідків, в цій групі пацієнток.

Аналізуючи перебіг вагітності у досліджуваних групах, треба зазначити, що ранній токсикоз спостерігався у 2 (5,0%) вагітних, які отримували запропоновану нами прегравідарну підготовку та коригуючу терапію (І група), що було в 2 рази менше ($p<0,05$), ніж серед вагітних ІІ групи 4 (10,0%). Лише 5 (12,5%) вагітних І групи мали клінічні ознаки загроз переривання. Цей показник вірогідно ($p<0,001$) відрізнявся від показника 9 (22,5%) вагітних ІІ групи, що свідчить про те, що медикаментозне лікування не було достатньо ефективним у вагітних ІІ групи. І група мала 7 (17,5%) випадків гестаційної анемії, тоді як ІІ група вагітних мала 12 (30,0%) випадків ($p<0,001$); преєклампсія мала місце у 3 (7,5%) вагітних І групи, що було вірогідно нижче ($p<0,05$), ніж в ІІ групі 6 (15,0%) випадків. Наявні розбіжності клінічного перебігу вагітності були верифіковані під час оцінки гормонального фону та цілком співпадали з результатами ультразвукового обстеження.

Незважаючи на здійснюване динамічне спостереження і проведення комплексної медикаментозної корекції порушень в фетоплацентарному комплексі, у вагітних І групи була діагностована ПН в 6 (15,0%) випадків, але цей показник був достовірно нижче ($p<0,05$), порівняно з даними в ІІ групі пацієнток - 13 (32,5%) випадків, ($p<0,001$), що в 2,2 рази менше. Таке ускладнення вагітності як внутрішньопечінковий холестаза вагітних спостерігався в 2,5 рази менше у вагітних І групи порівняно з показниками ІІ групи – 2 (5,0%) випадків проти 5 (12,5%) випадків відповідно, $p<0,05$.

Щодо основних ускладнень в пологах, то, завдяки впровадженню прегравідарної підготовки та проведеної в динаміці гестації комплексної медикаментозної корекції дисадаптаційних порушень в фетоплацентарному комплексі, вдалось знизити в І групі частоту передчасного розриву плодових оболонок в 2,4 рази; аномалій пологової діяльності – в 2,2 рази, передчасних пологів в 3,5 рази, дистресу плоду в пологах – у 2,5 разів, маткових кровотеч – в 2,5 рази. Середня крововтрата в І групі була вірогідно меншою та дорівнювала $340,0\pm 40,0$ мл, проти $390,0\pm 50,0$ мл ($p<0,05$).

Аналізуючи терапевтичну (лабораторну) ефективність застосованого алгоритму ведення у досліджуваних вагітних І групи, проведено оцінку загального

та біохімічного аналізів крові у 27-28 тижнів та в 38-39 тижнів та у групі порівняння в аналогічні терміни гестації. Показники загального аналізу крові в порівнюваних групах не мали значних відмінностей у аналогічні періоди гестації, крім рівня еритроцитів в 38-39 тижнів - $3,9 \pm 0,05$ проти $3,1 \pm 0,03$, ($p < 0,05$) та гемоглобіну $134 \pm 1,3$ г/л проти $100 \pm 1,2$ г/л, $p < 0,001$. Клінічно це проявлялось достовірним зниженням частоти розвитку гестаційної анемії у вагітних I групи в 1,7 рази, ($p < 0,001$). У I групі вагітних було відмічено зниження середнього рівня АЛТ та АСТ у 1,7 рази порівняно з вихідним рівнем. При цьому середні показники АЛТ були в 1,6 рази нижчими, ніж у групі порівняння (II група) в аналогічний період гестації ($p = 0,011$), а АСТ - у 1,5 рази ($p = 0,045$). Клінічно це проявлялося достовірним зниженням в I групі вагітних частоти розвитку внутрішньопечінкового холестазу вагітних в 2,5 рази, $p < 0,05$). Рівень некон'югованого естріолу у 36 тижнів був достовірно вищим у вагітних I групи ($p = 0,01$), проти цього показника в II групі, групі порівняння. Рівень ПАМГ у вагітних I групи, у 32 і 36 тижнів був достовірно нижчим, ніж у групі порівняння ($p < 0,001$), і не мав значних відмінностей із групою контролю. У той час як у вагітних II групи відбувалося підвищення рівня ПАМГ протягом III триместру, в I групі він був достовірно нижчим ($p < 0,001$), ніж у II групі.

Таким чином, застосована прегравідарна підготовка та профілактика порушень в ФПК комплексі у вагітних I групи у III триместрі вплинула на рівень еритроцитів, гемоглобіну, достовірно знижувало показники амінотрансфераз у цих, що збігається із гепатопротективною дією ІФН. У вагітних із ХГС відбувалося зниження частоти плацентарної недостатності, гестаційної анемії, передчасного розриву плодових оболонок та передчасних пологів, дистресу плода, що вплинуло на достовірне зниження частоти КР у них в 1,3 рази. Встановлено достовірні відмінності за рівнем ПАМГ, маркера, який є ознакою внутрішньоутробного страждання плода, за відсутності відмінностей на початковому рівні, його значення були достовірно нижчими в 32 та 36 тижнів вагітності.

При проведенні курсу імунокорекції у вагітних I групи, відбулося достовірне зниження ВН вже до 36 тижнів гестації ($p < 0,001$). Дослідження ВН, проведене у вагітних I групи у 40 тижнів, показало, що рівень ВН при ХГС був достовірно нижче,

ніж вихідний рівень у них в 28 тижнів та ВН в 40 тижнів в II групі ($p < 0,001$). Частота передачі HCV-інфекції у досліджуваних вагітних I групи була зареєстрована тільки в одному випадку 1 із 28 (3,5%), у той час як в II групі дослідження без застосування профілактики – у 3 із 29 (10,3%) дітей від матерів із HCV-інфекції ($p = 0,012$). З огляду на застосування ІФН під час вагітності дослідження пуповинної крові новонароджених дітей від матерів I групи, показало негативні результати ПЛР. У групі порівняння позитивні результати ПЛР були виявлені у 3 дітей від матерів II групи.

Таким чином, застосування імунокорекції у вагітних I групи у III триместрі супроводжувалося зниженням рівня віремії до моменту пологів та зниженням ризику передачі інфекції від матері до дитини.

Запропонований нами комплексний підхід до вирішення цілей і завдань, починаючи з предгравідарного етапу та протягом усього гестаційного періоду, може значно зменшити частоту розвитку ускладнень вагітності та порушення стану плода і новонародженого у вагітних із HCV-інфекцією, за рахунок зменшення кількості порушень у системі мати-плацента-плід.

Використання запропонованої прегравідарної підготовки та тактики ведення вагітності на тлі HCV інфекції дозволяє знизити частоту загрози переривання вагітності в 1,8 рази, гестаційної анемії в 1,7 рази, плацентарної недостатності в 2,2 рази; преєклампсії в 2 рази, внутрішньопечінкового холестазу вагітних в 2,5 рази, передчасних пологів – у 3,5 рази; передчасний розрив плодових оболонок – в 2,4 рази; акушерських кровотеч – у 2,5 рази; дистреса плода – у 2,5 рази, що дозволило знизити частоту абдомінального розродження в 1,3 рази та частоту передачі HCV-інфекції від матері до плоду в 2,7 рази.

Запропонована нова методика прегравідарної підготовки та профілактики акушерських та перинатальних ускладнень в жінок цієї групи. Отримані клінічні, функціональні, лабораторні результати підтверджують високу ефективність цієї методики, що дає нам право рекомендувати її для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і вирішення актуального наукового завдання сучасного акушерства, яке полягає у зниженні частоти акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з HCV-інфекцією на підставі розробки та впровадження ефективного комплексу прегравідарної підготовки та комплексних лікувально-діагностичних заходів під час вагітності у цій групі вагітних.

1. Дані сучасної літератури свідчать, що поширення ХГС серед населення сприяло збільшенню інфікування вагітних жінок, при цьому рівень акушерської та перинатальної патології залишається достатньо високим, що свідчить про недостатню ефективність загальноприйнятих прогностичних та лікувально-профілактичних заходів, а також про необхідність їх удосконалення у вагітних з HCV-інфекцією .
2. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених на тлі HCV-інфекції продемонстрував високу частоту наступних ускладнень: загрози переривання (18,2%), гестаційної анемії (37,3%), плацентарної недостатності на тлі ЗРП (19,6%), прееклампсії (12,8%), передчасне вилиття навколоплідних вод (11,9%), передчасних пологів (11,9%), слабкості пологової діяльності (10,8%), збільшення крововтрати, дистресу плода (9,6%), гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС(16,6%), недоношеності (11,7%) та кон'югаційної жовтяниці (10,3%), частота КР – 24,5%.
3. Особливості перебігу вагітності та пологів у пацієнток з HCV-інфекцією характеризуються достовірним збільшенням загрози переривання вагітності - 7 (17,5%) випадків проти 2 (4,0%), $p < 0,001$; частоти гестаційної анемії - 12 (30,0%) випадків проти 6 (12,0%), $p < 0,001$; прееклампсії 6 (15,0%) випадків проти 1 (2,0%), $p < 0,001$, плацентарної недостатності 13 (32,5%) випадків проти 3 (6,0%), $p < 0,001$, внутрішньопечінкового холестазу вагітних 5 (12,5%) випадків $p < 0,001$; передчасного розриву плодових оболонок 15 (37,5%) випадків проти 2 (4,0%), $p < 0,001$; передчасних пологів 7 (17,5%) випадків, $p < 0,001$; дистресом плода 5 (312,5%) випадків проти 1 (2,0%), $p < 0,001$; частота КР склала 9 (22,5%) проти 2

(4,0%), $p < 0,001$.

4. Стан дітей, народжених від матерів із HCV-інфекцією, характеризується достовірним зниженням маси та довжини тіла ($p < 0,001$), оцінки по шкалі Апгар ($p < 0,001$); достовірно вищою частотою розвитку кон'югаційної жовтяниці 7 (17,5%) ($\chi^2 = 7,97$; $p = 0,005$), гострого гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС 8 (16,6%) ($p < 0,001$). Показники стану новонародженого та перебіг раннього неонатального періоду мають кореляційний зв'язок з ускладненнями вагітності, а саме: зниження оцінки по Апгар з передчасними пологамі, передчасним розривом плодових оболонок; дуже виражений зв'язок між розвитком кон'югаційної жовтяниці з анемією, загрозою переривання вагітності, сильний зв'язок із передчасним розривом плодових оболонок і передчасними пологамі; слабкий негативний зв'язок рівня PAMG-1 перед розродженням з масою ($r_s = -0,232$; $p = 0,038$) та довжиною тіла новонароджених ($r_s = 0,332$; $p = 0,008$).
5. Незважаючи на відсутність специфічних скарг та симптомів у вагітних із HCV-інфекцією, частота астеничного синдрому, що проявляється слабкістю та підвищеною стомлюваністю, дратівливістю, а також диспепсичних явищ, представлених нудотою, блюванням, печією, достовірно вище, ніж у здорових вагітних ($p < 0,05$); спостерігається достовірне збільшення рівня АЛТ, АСТ та холестерину ($p < 0,001$) на тлі достовірно зменшення рівня загального білка ($p < 0,001$); ознаки дифузних змін печінки при УЗД виявлялися у 30,0% вагітних із HCV-інфекцією.
6. Особливості функціонального стану ФПК у вагітних із HCV-інфекцією перед розродженням характеризуються порушенням плодової гемодинаміки - підвищення індексу резистентності (IP) в маткових артеріях до $1,9 \pm 0,1$ та артерії пуповини до $3,4 \pm 0,3$, що є ознаками порушень компенсаторних можливостей в системі мати-плацента-плід. Дисгормональні порушення плаценти характеризувалося достовірним зменшенням рівня E2 до $45,4 \pm 1,9$ нмоль/л; ПЛ до $200,4 \pm 12,5$ нмоль/л; ПГ до $404,5 \pm 12,6$ нмоль/л та збільшення вмісту Кр до $815,4 \pm 14,5$ нмоль/л, підвищенням рівня некон'югованого естріолу та плацентарного альфа-1 мікроглобуліну; ($p < 0,05$). Патоморфологічні особливості

посліду були наступні: фібриноїдний некроз, набряк оболонок, крововиливи та лімфо-лейкоцитарна інфільтрація в плаценті.

7. Імунологічний статус вагітних при HCV- інфекції був наступний: при аналізі показників клітинної ланки імунітету були виявлені достовірно низькі показники імунорегуляторного індексу (ІРІ), вищі показники відносної кількості CD3+HLA-DR+ і абсолютної кількості CD3+HLA-DR+; виявлено активацію неспецифічної гуморальної імунної відповіді – підвищення IgM та рівня ЦІК; достовірне зниження концентрації ІФН- α , ІФН- γ та ФНП- α , ІЛ-4 та ІЛ-10 , ($p<0,001$). Кореляційний аналіз виявив , що ІРІ мав сильні позитивні зв'язки із вмістом CD3+CD4+-лімфоцитів – відносним ($r=0,825$; $p<0,001$) та абсолютним вмістом ($r=0,4$ $=-0,876$; $p<0,001$); відсотковим вмістом активованих Т-лімфоцитів (CD3+HLA-DR+) та природних кілерів (CD3-CD16+56+) ($r=0,994$; $p<0,001$).
8. Фактором ризику тривожного стану при вагітності є наявність HCV- інфекції, який характеризуються достовірним збільшенням рівня тривоги та зниженням показників якості життя, особливо за рахунок психосоматичного компонента. Показники рівня тривоги в III триместрі вагітності характеризуються підвищення рівня сумарної тривоги в II групі дослідження 9,0 [4,0-15,0] проти 5,0 [2,0-10,5] в КГ; ($p= 0,003$), за рахунок тільки психічного компонента в II групі дослідження 4,0 [1,0-6,0] проти 2,0 [0,0-3,0] в КГ; ($p<0,001$) та була 2 рази вище. Сумарна оцінка ЯЖ перед розродженням характеризується зниженням сумарної оцінки ЯЖ в II групі дослідження (46,0 [42,0-51,0] проти 52,0 [46,0-56,5] в КГ, $p<0,001$) майже за всіма параметрами. Оцінка сім'ї в обох групах дослідження була однаковою - (8,0 [6,0-8,0] в II групі дослідження проти 8,0 [7,0-8,0] в КГ, $p=0,069$), а показники здоров'я ($p<0,001$), душевного спокою ($p<0,001$), духовних потреб ($p<0,001$), розваг ($p=0,027$), матеріального стану ($p=0,02$), харчування ($p=0,009$) та житлових умов ($p=0,011$) мали тенденцію до зниження.
9. Ефективність проведено алгоритму продемонструвала в III триместрі достовірне підвищення показників еритроцитів та гемоглобіну в загальному аналізі крові (рівень еритроцитів в 38-39 тижнів - $3,9\pm0,05$ проти $3,1\pm0,03$, ($p<0,05$) та гемоглобіну $134\pm1,3$ г/л проти $100\pm1,2$ г/л, $p<0,001$); достовірне зниження

показників амінотрансфераз (І групі вагітних було відмічено зниження середнього рівня АЛТ та АСТ у 1,7 рази порівняно з вихідним рівнем; середні показники АЛТ були в 1,6 рази нижчими, ніж у групі порівняння (ІІ група) в аналогічний період гестації ($p=0,011$), а АСТ - у 1,5 рази ($p=0,045$); достовірне зниження рівня ПАМГ ($9,43 \pm 0,81$ нг/мл проти $30,75 \pm 1,14$ нг/мл ($p < 0,001$); зниження рівня віремії ($1,1 \cdot 10^4$ проти $6,24 \cdot 10^5$, копій/мл ($p < 0,001$), що призвело до достовірного зниження ризику вертикальної передачі інфекції в 2,9 рази; ($\chi^2=6,36$; ОШ 9,52; 95% ДІ: 1,15-78,84; $p=0,012$).

10. Використання запропонованої прегравідарної підготовки та тактики ведення вагітності на тлі HCV інфекції дозволяє знизити частоту загрози переривання вагітності в 1,8 рази, гестаційної анемії - в 1,7 рази, плацентарної недостатності - в 2,2 рази; передчасних пологів – у 3,5 рази; передчасний розрив плодових оболонок – в 2,4 рази; акушерських кровотеч – у 2,5 рази; дистреса плода – у 2,5 рази, що дозволило знизити частоту абдомінального розродження в 1,3 рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Планування вагітності у пацієнок з підтвердженим діагнозом HCV проводиться командою лікарів (сімейним лікарем, інфекціоністом, психологом або психотерапевтом та акушер-гінекологом) після 6 місяців від проведеної вірусної терапії (3 місяці вірусна терапія, 3 місяці підтвердження її ефективності).

2. Прегравідарна підготовка пацієнок із HCV-інфекцією та тактика ведення вагітності представлена в додатку.

3. Вагітні з підтвердженим діагнозом HCV повинні перебувати на диспансерному обліку у лікаря-інфекціоніста з обов'язковим клінічним оглядом та моніторингом рівня вірусного навантаження у кожному триместрі вагітності та перед пологами.

4. Лікарю акушер-гінекологу необхідно підвищувати рівень поінформованості вагітної жінки про своє захворювання, особливості перебігу хронічних гепатиту С в період вагітності, прогнозі, можливостях грудного вигодовування та природного розродження, методах профілактики передачі інфекції від матері до дитини.

5. Враховуючи підвищений рівень тривоги та зниження якості життя у вагітних жінок з HCV, для уточнення психологічного стану лікарю акушер-гінекологу доцільно застосовувати нетрудомісткі психометричні методи тестування – оцінка тривоги за шкалою Гамільтона та оцінка якості життя. При вираженому підвищенні рівня тривоги (25 і більше балів) або стійкому її збереженні на рівні 14 балів і більше і вираженому зниженні якості життя (менше 46 балів) необхідно направляти вагітну до перинатального психолога або лікаря-психотерапевта для діагностики та корекції психічного стану.

7. Оптимальний алгоритм ведення вагітних з HCV при тісній взаємодії фахівців різного профілю – інфекціоніста, акушера-гінеколога та психотерапевта, і надалі – педіатра.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Голубовська ОА. Інфекційні хвороби. Київ: Медицина; 2020. 688 с.
2. Дзюблик ІВ. Вірусні гепатити з парентеральним шляхом передачі: збудники, маркери інфекції, поширення та лабораторна діагностика: навч. посіб. Суми: Сумський державний університет; 2018. 236 с.
3. World Health Organization. Global hepatitis report 2017. Geneva: WHO; 2017.
4. Panagiotakopoulos L, Sandul AL, Connors EE, Foster MA, Nelson NP, Wester C. CDC recommendations for hepatitis C testing among perinatally exposed infants and children—United States, 2023. MMWR Recomm Rep. 2023;72(4):1–19. doi:10.15585/mmwr.rr7204a1
5. ДЕЦ МОЗ України, Центр громадського здоров'я МОЗ України. Вірусний гепатит С: клінічна настанова, заснована на доказах. Київ; 2021.
6. Hepatitis C Online. HCV Medications [Internet]. [cited 2025 Jun 23]. Available from: <https://www.hepatitisc.uw.edu/page/treatment/drugs>
7. Центр громадського здоров'я МОЗ України [Internet]. Київ: Центр громадського здоров'я МОЗ України; 2025 [cited 2025 Jun 23]. Available from: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/virusni-gepatiti/tipi-virusnikh-gepatitiv/gepatit-c>
8. Sulkowski MS. Minimal monitoring of treatment for hepatitis C virus infection. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2021 May;17(5):230–2. PMID: 34924891; PMCID: PMC8667377.
9. Ishchenko HI, Demina NK. Hepatitis and pregnancy (literature review). Ukr J Perinatol Pediatr. 2019;4(80):64–8. doi:10.15574/PP.2019.80.64
10. Kushner T, Reau N. Changing epidemiology, implications, and recommendations for hepatitis C in women of childbearing age and during pregnancy. J Hepatol. 2021;74(3):734–41.
11. Kushner T, Terrault NA. Hepatitis C in pregnancy: a unique opportunity to improve the hepatitis C cascade of care. Hepatol Commun. 2019;3(1):20–8.

12. Kushner T, Djerboua M, Biondi MJ, Feld JJ, Terrault N, Flemming JA. Influence of hepatitis C viral parameters on pregnancy complications and risk of mother-to-child transmission. *J Hepatol.* 2022;77(5):1256–64.
13. Rossi RM, Wolfe C, Brokamp R, McAllister JM, Wexelblatt S, Warshak CR, et al. Reported prevalence of maternal hepatitis C virus infection in the United States. *Obstet Gynecol.* 2020;135(2):387–95.
14. Ragusa R, Corsaro LS, Frazzetto E, Bertino E, Bellia MA, Bertino G. Hepatitis C virus infection in children and pregnant women: an updated review of the literature on screening and treatments. *Am J Perinatol Rep.* 2020;10(01):e121–7.
15. Orekondy N, Cafardi J, Kushner T, Reau N. HCV in women and pregnancy. *Hepatology.* 2019;70(5):1836–40.
16. Schillie S. CDC recommendations for hepatitis C screening among adults—United States, 2020. *MMWR Recomm Rep.* 2020;69:1–17.
17. Dugan E, Blach S, Biondi M, Cai Z, DePaola M, Estes C, et al. Global prevalence of hepatitis C virus in women of childbearing age in 2019: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021;6(3):169–84.
18. Tasillo A, Yazdi GE, Nolen S, Schillie S, Vellozzi C, Epstein R, et al. Short-term effects and long-term cost-effectiveness of universal hepatitis C testing in prenatal care. *Obstet Gynecol.* 2019;133(2):289–300.
19. Seto MTY, Cheung KW, Hung IF. Management of viral hepatitis A, C, D and E in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;68:44–53.
20. Kühnert M, Kehl S, Pecks U, Schäfer-Graf UM, Groten T, Schild RL, et al. Recommendations of the AGG (Task Force for Obstetrics, Section Maternal Diseases) on the management of maternal hepatitis B, C and D infection in pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(4):390–7. doi:10.1055/a-1330-7514. PMID: 33867560; PMCID: PMC8046515.
21. Gross MS, Ruth AR, Rasmussen SA. Respect women, promote health and reduce stigma: ethical arguments for universal hepatitis C screening in pregnancy. *J Med Ethics.* 2020 Oct;46(10):674–7. doi:10.1136/medethics-2019-105692. PMID: 32054774.

22. VanderWall R, Haefner J, Wehbe-Alamah H. Use of an educational intervention to increase screening for antenatal depression in an obstetrics and gynecology practice. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2021;33(11):1093–9. doi:10.1097/JXX.0000000000000494. PMID: 32976252.
23. Duarte G, Pezzuto P, Barros TD, Mosimann Junior G, Martinez-Espinosa FE. Brazilian Protocol for Sexually Transmitted Infections 2020: viral hepatitis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2021;54(suppl 1):e2020834. doi:10.1590/0037-8682-834-2020. PMID: 34008732; PMCID: PMC8210490.
24. Glassford M, Davis M, Rivas S. Sexually transmitted infections in pregnancy: an update for primary care providers. *Nurs Clin North Am.* 2020;55(3):403–16. doi:10.1016/j.cnur.2020.06.004. PMID: 32762859.
25. Голяновський ОВ, Журавльова ЛА, Савонік АО. Перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок із захворюваннями гепатобіліарної системи. *Перинатологія і педіатрія.* 2016;(3):23–7.
26. Hamburg-Shields E, Prasad M. Infectious hepatitis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2020;63(1):175–92.
27. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC recommendations for hepatitis C testing among perinatally exposed infants and children—United States, 2023. *MMWR Recomm Rep.* 2023;72(4):1–16.
28. Kamani L, Razzak AA. Hepatitis-C during pregnancy: antenatal period challenges, management and the way forward. *Pak J Med Sci.* 2024;40(1Part-I):227–32. doi:10.12669/pjms.40.1.7578. PMID: 38196476; PMCID: PMC10772435.
29. Jarlenski M, Chen Q, Ahrens KA, Allen L, Austin AE, Chappell C, et al. Postpartum follow-up care for pregnant persons with opioid use disorder and hepatitis C virus infection. *Obstet Gynecol.* 2022;139(5):916–8. doi:10.1097/AOG.0000000000004760. PMID: 35576352; PMCID: PMC9170182.
30. 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;12(6):1661.

31. Boutib A, Chergaoui S, Marfak A, Hilali A, Youlyouz-Marfak I. Quality of life during pregnancy from 2011 to 2021: systematic review. *Int J Womens Health*. 2022;14:975–1005.
32. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The effects of magnesium supplementation on subjective anxiety and stress: a systematic review. *Nutrients*. 2017;9(5):429.
33. Brookfield KF, Mbata O. Magnesium sulfate use in pregnancy for preeclampsia prophylaxis and fetal neuroprotection: regimens in high- and low/middle-income countries. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2023;50(1):89–99.
34. 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. Київ: ДУ «УІСД МОЗ України»; 2017. 516 с.
35. Johnson AR, George M, Goud BR, Sulekha T. Screening for mental health disorders among pregnant women availing antenatal care at a government maternity hospital in Bengaluru City. *Indian J Psychol Med*. 2018;40(4):343–8.
36. World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021: towards ending viral hepatitis. Geneva: WHO; 2016. (WHO/HIV/2016.06). Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>
37. JOGC. Clinical consensus statement No. 458: hepatitis C virus in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2025;47(3):e1–e10. doi:10.1016/j.jogc.2025.01.001.
38. Prasad M, Saade GR, Sandoval G, Hughes BL, Reddy UM, Mele L, et al. Hepatitis C virus antibody screening in a cohort of pregnant women: identifying seroprevalence and risk factors. *Obstet Gynecol*. 2020;135(4):778–88. doi:10.1097/AOG.0000000000003733.
39. The Lancet. Hepatitis C infection seroprevalence in pregnant women worldwide: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023;62:100504. doi:10.1016/j.eclinm.2023.100504.
40. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(2):117–30.

41. Schevchenko-Makarenko OP, Schostakovych-Koretska LR, Chykarenko ZO, Tkachenko VD, Lisnicha OO. Evaluation of life quality of patients with chronic hepatitis C. *Med Perspekt*. 2017;22(4):81–6.
42. 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.
43. Іщенко ГІ, Деменіна НК. Гепатити та вагітність (огляд літератури). *Український журнал Перинатологія і педіатрія*. 2019;(4):64–8.
44. Almashhrawi AA, Ahmed KT, Rahman RN, Hammoud GM, Ibdah JA. Liver diseases in pregnancy: diseases not unique to pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2013;19(43):7630–8.
45. Brady CW. Liver disease in pregnancy: what's new. *Hepatol Commun*. 2020;4(2):145–56.
46. 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;15(7):1793.
47. Tolunay HE, Aydın M, Cim N, et al. Maternal and fetal outcomes of pregnant women with hepatic cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract*. 2020;2020:5819819.
48. 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;45(9):1837–42. doi:10.1111/jog.14065.
49. Dotters-Katz SK, Kuller JA, Hughes BL; Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #56: hepatitis C in pregnancy—updated guidelines: replaces Consult Number 43, November 2017. *Am J Obstet Gynecol*. 2021;225(3):B8–18. doi:10.1016/j.ajog.2021.06.008. PMID: 34116035.
50. Bitnun A, Sauvé L, Fanella S. Reducing perinatal infection risk in newborns of mothers who received inadequate prenatal care. *Paediatr Child Health*. 2023;28(5):307–23. doi:10.1093/pch/pxad014. PMID: 37484040; PMCID: PMC10362956.
51. Altınbas S, Holmes JA, Altınbas A. Hepatitis C Virus Infection in Pregnancy: An Update. *Gastroenterol Nurs*. 2020;43(1):12–21. doi:10.1097/SGA.0000000000000404. PMID: 31990870.

52. Scharf RE. Thrombocytopenia and Hemostatic Changes in Acute and Chronic Liver Disease: Pathophysiology, Clinical and Laboratory Features, and Management. *J Clin Med*. 2021;10(7):1530.
53. Woodworth KR, Newton SM, Tannis A, Reynolds MR, Olsen EO, Kim SY, et al. Birth Outcomes Among People with Hepatitis C in Pregnancy — Three U.S. States, 2018–2021. *Matern Child Health J*. 2024;28:979–83. doi:10.1007/s10995-024-03917-3.
54. Andes A, Ellenberg K, Vakos A, Collins J, Fryer K. Hepatitis C Virus in Pregnancy: A Systematic Review of the Literature. *Am J Perinatol*. 2021;38(Suppl 1):e1–e13. doi:10.1055/s-0040-1709672.
55. Gupta N, Hiebert L, Armstrong PA, Wester C, Ward JW. Hepatitis C in pregnancy and the TiP-HepC registry. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7(7):598–9. doi:10.1016/S2468-1253(22)00168-6.
56. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(2):117–30. doi:10.1038/s41575-020-00361-w. PMID: 33046891.
57. El-Shabrawi MHF, Kamal NM, Mogahed EA, Elhusseini MA, Aljabri MF. Perinatal transmission of hepatitis C virus: an update. *Arch Med Sci*. 2019;16(6):1360–9. doi:10.5114/aoms.2019.83644. PMID: 33224335; PMCID: PMC7667440.
58. Tajiri H, Bessho K, Nakayama Y, Abukawa D, Iitsuka Y, Ito Y, et al. Clinical practice guidelines for the management of children with mother-to-child transmitted hepatitis C virus infection. *Pediatr Int*. 2022;64(1):e14962. doi:10.1111/ped.14962. PMID: 35224815.
59. Andes A, Ellenberg K, Vakos A, Collins J, Fryer K. Hepatitis C Virus in Pregnancy: A Systematic Review of the Literature. *Am J Perinatol*. 2021;38(Suppl 1):e1–e13. doi:10.1055/s-0040-1709672. PMID: 32323289.
60. Rios J, Alpert L, Mehra S, Schmidt N, Kushner T. Overview of Hepatitis C in Pregnancy: Screening, Management, and Treatment. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2024;13(Suppl 5):S171–8. doi:10.1093/jpids/piae070. PMID: 39051677.
61. Bouare N, Keita M, Delwaide J. Comment on review article: Chronic hepatitis C virus infection cascade of care in pediatric patients. *World J Gastroenterol*.

- 2022;28(14):1494–8. doi:10.3748/wjg.v28.i14.1494. PMID: 35582673; PMCID: PMC9048473.
62. Wu J, Wang H, Xiang Z, Jiang C, Xu Y, Zhai G, et al. Role of viral hepatitis in pregnancy and its triggering mechanism. *J Transl Int Med*. 2024;12(4):344–54. doi:10.2478/jtim-2024-0015. PMID: 39360164; PMCID: PMC11444475.
 63. Elwood C, Sauve LJ, Pick N. Preventing vertical transmission of HCV in Canada. *CMAJ*. 2019;191(24):E650–1. doi:10.1503/cmaj.181662. PMID: 31209131; PMCID: PMC6581523.
 64. Kushner T, Park C, Masand D, Wagner B, Grace M, Rosenbluth E, et al. Hepatitis C Seroprevalence Among Consecutive Labor and Delivery Admissions in Two New York City Hospitals. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(11):ofaa514. doi:10.1093/ofid/ofaa514. PMID: 33241070; PMCID: PMC7676505.
 65. Yang CC, Huang CF, Chang TS, Lo CC, Hung CH, Huang CW, et al. Real-World Efficacy and Safety of Universal 8-Week Glecaprevir/Pibrentasvir for Treatment-Naïve Patients from a Nationwide HCV Registry in Taiwan. *Infect Dis Ther*. 2024;13(6):1199–213. doi:10.1007/s40121-024-00968-5. PMID: 38679663; PMCID: PMC11128429.
 66. Curtis MR, Chappell C. Evidence for Implementation: HIV/HCV Coinfection and Pregnancy. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2023;20(1):1–8. doi:10.1007/s11904-022-00643-9. PMID: 36652107; PMCID: PMC9846668.
 67. Malik F, Malyuta R, Volokha A, Bailey H, Collins IJ, Thorne C, et al. Hepatitis C Virus Treatment Response to Direct-acting Antivirals Among Adolescents With HIV/HCV Coinfection: Real-world Data From Ukraine. *Pediatr Infect Dis J*. 2022;41(5):417–9. doi:10.1097/INF.0000000000003467. PMID: 35067642.
 68. Ward JW. Building the evidence base to eliminate hepatitis B and C as public health threats. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(12):1314–6. doi:10.1016/S1473-3099(16)30272-9.
 69. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(2):176–96.
 70. Boudova S, Tholey DM, Ferries-Rowe E. Hepatitis C virus detection and management after implementation of universal screening in pregnancy. *AJOG Glob Rep*.

2024;4(1):100317. doi:10.1016/j.xagr.2024.100317. PMID: 38435837; PMCID: PMC10905043.

71. Wilson RD. Guideline No. 409: Intrauterine Fetal Diagnostic Testing in Women with Chronic Viral Infections. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020;42(12):1555–62.e1. doi:10.1016/j.jogc.2020.09.007. PMID: 33308791.

72. Hughes BL, Sandoval GJ, Saade GR, Clifton RG, Reddy UM, Bartholomew A, et al. Pregnancy Outcomes in Patients With Hepatitis C Virus Infection. *Obstet Gynecol.* 2024;144(4):501–6. doi:10.1097/AOG.0000000000005703. PMID: 39173174; PMCID: PMC11784936.

73. Elrazek A, Saab S, Foad M, Elgohary EA, Sallam MM, Nawara A, et al. Ongoing Transmission of HCV: Should Cesarean Section be Justified? Data Mining Discovery. *J Transl Int Med.* 2017;5(1):27–33. doi:10.1515/jtim-2017-0001. PMID: 28680836; PMCID: PMC5490959.

74. Rădoi CL, Berbecaru EI, Istrate-Ofițeru AM, Nagy RD, Drăgușin RC, Căpitănescu RG, et al. Intrauterine Transmission of Hepatitis C Virus Concomitant with Isolated Severe Fetal Ascites. *Pathogens.* 2022;11(11):1335. doi:10.3390/pathogens11111335. PMID: 36422587; PMCID: PMC9697820.

75. Eleje GU, Loto OM, Usman HA, Onubogu CU, Fiebai PO, Akaba GO, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Triplex Infections among Pregnant Women in Nigeria. *Obstet Gynecol Int.* 2023;2023:3551297. doi:10.1155/2023/3551297. PMID: 37492627; PMCID: PMC10365920.

76. Saleh E, Rodriguez M. Adopting the 2023 CDC Early Testing for Perinatal Hepatitis C: Call to Action for Pediatric Primary Care Providers. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2024;13(Suppl 5):S153–8. doi:10.1093/jpids/piae078. PMID: 39126181.

77. Coss SL, Torres-Cornejo A, Prasad MR, Moore-Clingenpeel M, Grakoui A, Lauer GM, et al. CD4⁺ T cell restoration and control of hepatitis C virus replication after childbirth. *J Clin Invest.* 2020;130(2):748–53. doi:10.1172/JCI123623. PMID: 31904583; PMCID: PMC6994162.

78. Scott K, Chappell E, Mostafa A, Volokha A, Najmi N, Ebeid F, et al. Acceptability of hepatitis C screening and treatment during pregnancy in Egypt, Pakistan, and Ukraine.

Clin Liver Dis (Hoboken). 2024;23(1):e0140. doi:10.1097/CLD.0000000000000140. PMID: 38567091; PMCID: PMC10986914.

79. Odagami M, Iwata A, Kubota K, Kurasawa K, Okuda M, Aoki S, et al. Awareness of Infectious Disease Screening During Early Pregnancy and Knowledge About its Vertical Transmission in Japan. *Matern Child Health J*. 2023;27(5):933–43. doi:10.1007/s10995-023-03597-5. PMID: 36752905; PMCID: PMC10115672.

80. Kushner T. A New Look at Perinatal Hepatitis C Virus Transmission. *Obstet Gynecol*. 2023;142(3):447–8. doi:10.1097/AOG.0000000000005308. PMID: 37535958.

81. Buser GL, Marginean H, Dada M, Woodward S, Young A, Chen C, et al. Hepatitis C infection screening and connection to care among postpartum patients and exposed infants in two community hospitals, 3-year follow-up - Oregon, 2019–2024. *J Perinatol*. 2025;45(1):122–7.

82. Giugliano S, Petroff MG, Warren BD, Jasti S, Linscheid C, Ward A, et al. Hepatitis C virus sensing by human trophoblasts induces innate immune responses and recruitment of maternal NK cells: potential implications for limiting vertical transmission. *J Immunol*. 2015;195(8):3737–47.

83. Lange M, Schmidt N, Kushner T. Hepatitis C in pregnancy. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2023;22(6):200–5.

84. Elbaz T, El-Kassas M, Esmat G. New era for management of chronic hepatitis C virus using direct antiviral agents: A review. *J Adv Res*. 2015;6(3):301–10.

85. Giugliano S, Petroff MG, Warren BD, Jasti S, Linscheid C, Ward A, et al. Correction: Hepatitis C virus sensing by human trophoblasts induces innate immune responses and recruitment of maternal NK cells. *J Immunol*. 2017;198(2):972.

86. Huang XX, McCaughan GW, Shackel NA, Gorrell MD. Up-regulation of proliferative genes and the ligand/receptor pair placental growth factor and VEGF receptor 1 in hepatitis C cirrhosis. *Liver Int*. 2007;27(7):960–8.

87. Chilaka VN, Konje JC. Viral hepatitis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;256:287–96.

88. León-Juárez M, Martínez-Castillo M, González-García LD, Helguera-Repetto AC, Zaga-Clavellina V, García-Cordero J, et al. Cellular and molecular mechanisms of viral infection in the human placenta. *Pathog Dis*. 2017;75(7):ftx093.
89. El-Shabrawi MH, Kamal NM, Mogahed EA, Elhousseini MA, Aljabri MF. Perinatal transmission of hepatitis C virus: an update. *Arch Med Sci*. 2015;15(1).
90. Abbasi F, Almukhtar M, Fazlollahpour-Naghbi A, Alizadeh F, Moghadam KB, Tadi MJ, et al. Hepatitis C infection seroprevalence in pregnant women worldwide: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023;66:102903.
91. Jhaveri R, Yee LM, Antala S, Murphy M, Grobman WA, Shah SK. Responsible inclusion of pregnant individuals in eradicating HCV. *Hepatology*. 2021;74(3):1645–51.
92. Сергеева ТА. Епідеміологія гепатиту В в Україні: офіційна статистика, реалії, проблеми, перспективи. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2017;(5):9–20.
93. Матейко ГБ, Матвісів МВ. Ризик інфікування плода і новонародженого у вагітних жінок з HBV- і HCV-інфекцією. *Інфекційні хвороби*. 2017;(2):9–14.
94. Chilaka VN, Konje JC. Viral hepatitis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;256:287–96.
95. Arora R, Rathee A, Sachdeva M, Agrawal U. Unexplained repeated pregnancy loss and T helper cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;254:277–83.
96. 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;7(4):e007863.
97. Kushner T, Reau N. Changing epidemiology, implications, and recommendations for hepatitis C in women of childbearing age and during pregnancy. *J Hepatol*. 2021;74(3):734–41.
98. Cai M, Han GR, Yue X, Ding Y, Wang Y, Li QR. [A survey of the current status of research on the diagnosis and treatment of hepatitis C virus antibody-positive pregnant women]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2022;30(7):741–5. Chinese.
99. Hartley C, Van T, Karnsakul W. Direct-acting antiviral agents in prevention of maternal–fetal transmission of hepatitis C virus in pregnancy. *Pathogens*. 2024;13(6):508.

100. State Statistics Service of Ukraine. The data of population Census of Ukraine [Internet]. 2017 [updated 2018 Nov 6; cited 2019 Jun 15]. Available from: http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2007/ds/nas_rik/nas_u/nas_rik_u.html
101. Pisano MB, Giadans CG, Flichman DM, Ré VE, Preciado MV, Valva P. Viral hepatitis update: progress and perspectives. *World J Gastroenterol*. 2021;27(26):4018–44.
102. Ma K, Berger D, Reau N. Liver diseases during pregnancy. *Clin Liver Dis*. 2019;23(2):345–61.
103. Rees S, Channon S, Waters CS. The impact of maternal prenatal and postnatal anxiety on children's emotional problems: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019;28(2):257–65.
104. Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) [Internet]. [cited 2018 Feb 19]. Available from: <http://www.apregistry.com/HCP.aspx>
105. Darmadi D, Ruslie RH. Endothelin-1 level as a predictor of hepatopulmonary syndrome in liver cirrhosis. *Med Glas (Zenica)*. 2020;17(2):389–94.
106. 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;90(5–6):484–92.
107. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The role of magnesium in neurological disorders. *Nutrients*. 2018;10(6):730.
108. Montagnoli C, Zanconato G, Cinelli G, et al. Maternal mental health and reproductive outcomes: a scoping review of the current literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;302(4):801–19.
109. Nasreen HE, Rahman JA, Rus RM, et al. Prevalence and determinants of antepartum depressive and anxiety symptoms in expectant mothers and fathers: results from a perinatal psychiatric morbidity cohort study in Malaysia. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):195.
110. Kobayashi T, Kessoku T, Ozaki A, 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;68(2):181–6.
111. Lagadec N, Steinecker M, Kapassi A, et al. Factors influencing the quality of life of pregnant women: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):455.

112. Braude M, Phan T, Con D, Woolley I, Sundram S, Clarke D, et al. Hepatitis C virus in people with serious mental illness: an analysis of the care cascade at a tertiary health service with a pilot 'identify and treat' strategy. *Intern Med J*. 2023;53(5):700–8.
113. Jain MK, Thamer M, Therapondos G, Shiffman ML, Kshirsagar O, Clark C, et al. Has access to hepatitis C virus therapy changed for patients with mental health or substance use disorders in the direct-acting-antiviral period? *Hepatology*. 2019;69:51–63.
114. Braude MR, Con D, Lubel J, Bidwai A, Nguyen HT, Sharma S, et al. Liver disease prevalence and severity in people with serious mental illness: a cross-sectional analysis using non-invasive diagnostic tools. *Hepatol Int*. 2021;15:812–20.
115. Rossi RM, Wolfe C, Brokamp R, McAllister JM, Wexelblatt S, Warshak CR, et al. Reported prevalence of maternal hepatitis C virus infection in the United States. *Obstet Gynecol*. 2020;135(2):387–95. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2020;136(5):1068.
116. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric oxide and endothelial dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020;36(2):307–21.
117. Darmadi D, Ruslie RH. Endothelin-1 level as a predictor of hepatopulmonary syndrome in liver cirrhosis. *Med Glas (Zenica)*. 2020;17(2):389–94.
118. Fujiwara RT, Bueno LL. Nitric oxide contributes to liver inflammation and parasitic burden control in *Ascaris suum* infection. *Exp Parasitol*. 2022;238:108267.
119. Radkowski M, Kryczka T, Szymanska-Kotwica B, Berak H, Horban A, Pawłowski T, et al. Depression and cognitive dysfunction in patients with chronic hepatitis C: correlation with viral replication in peripheral blood mononuclear cells and cytokines in serum. *Int J Mol Sci*. 2023;24(20):15351. doi:10.3390/ijms242015351.
120. Fogel RS, Chappell CA. Hepatitis C virus in pregnancy: an opportunity to test and treat. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2023;50(2):363–73.
121. Pan CQ, Zhu BS, Xu JP, Li JX, Sun LJ, Tian HX, et al. Pregnancy and fetal outcomes of chronic hepatitis C mothers with viremia in China. *World J Gastroenterol*. 2022;28(34):5023–35.
122. Hepatitis C virus infection in pregnancy: an update. *Gastroenterol Nurs*. 2020;43(1):E1–2.

123. Goins EC, Wein LE, Watkins VY, Campbell AIK, Heine RP, Hughes BL, et al. Maternal and neonatal outcomes in patients with hepatitis C and intrahepatic cholestasis of pregnancy: the sum of the parts. *PLoS One*. 2023;18(10):e0293030.
124. Atkinson A, Bjurman N, Yudin M, Elwood C. Clinical Consensus Statement No. 458: Hepatitis C virus in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2025;47(2):102780.
125. Kurdziel-Adams G, Macfie J, Kors S, Fortner KB, Towers CV, Lydic R. Opioid use in pregnancy: borderline features and hepatitis C virus. *Personal Disord*. 2020;11(3):222–9.
126. Rubino C, Stinco M, Indolfi G. Viral hepatitis management in pregnancy: practical insights from a pediatric perspective. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2024;9:31.
127. Woodworth KR, Newton SM, Tannis A, Reynolds MR, Olsen EO, Sizemore L, et al. Birth outcomes among people with hepatitis C in pregnancy – three U.S. states, 2018–2021. *Matern Child Health J*. 2024;28(6):979–83.
128. Abbasi F, Almukhtar M, Fazlollahpour-Naghibi A, Alizadeh F, Moghadam KB, et al. Hepatitis C infection seroprevalence in pregnant women worldwide: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023;66:102327.
129. Kushner T, Djerboua M, Biondi MJ, Feld JJ, Terrault N, Flemming JA. Influence of hepatitis C viral parameters on pregnancy complications and risk of mother-to-child transmission. *J Hepatol*. 2022;77(5):1256–64.
130. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Clinical screening and diagnosis for hepatitis C [Internet]. 2025 Jan 31 [cited 2025 Jun 23]. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis-c/hcp/diagnosis-testing/index.html>
131. van Beusekom M. Hepatitis C test guidelines led to more screenings in women, especially pregnancy, but not enough [Internet]. CIDRAP. 2025 Mar 25 [cited 2025 Jun 23]. Available from: <https://www.cidrap.umn.edu/hepatitis/hepatitis-c-test-guidelines-led-more-screenings-women-especially-pregnancy-not-enough>
132. Badell ML, Prabhu M, Dionne J, Tita ATN, Silverman NS, SMFM Publications Committee. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2024;230(4):B2–11.

133. Kushner T, Reau N. Changing epidemiology, implications, and recommendations for hepatitis C in women of childbearing age and during pregnancy. *J Hepatol.* 2020;73(4):797–805.
134. Kushner T, Lange M, Schmidt N. Hepatitis C in pregnancy. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2023;22(6):200–5.
135. Gupta N, Hiebert L, Saseetharan A, Chappell C, El-Sayed MH, Hamid S, et al. Best practices for hepatitis C linkage to care in pregnant and postpartum women: perspectives from the Treatment In Pregnancy for Hepatitis C Community of Practice. *Am J Obstet Gynecol.* 2024;231(4):377–85.
136. Chen B, Wang Y, Lange M, Kushner T. Hepatitis C is associated with more adverse pregnancy outcomes than hepatitis B: a 7-year national inpatient sample study. *Hepatol Commun.* 2022;6(9):2465–73.
137. Shen GF, Ge CH, Shen W, Liu YH, Huang XY. Association between hepatitis C infection during pregnancy with maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023;27(8):3475–88.
138. Hood RB, Miller WC, Shoben A, Harris RE, Norris AH. Maternal hepatitis C virus infection and adverse newborn outcomes in the US. *Matern Child Health J.* 2023;27(8):1343–51.
139. Maier W, Buller R, Philipp M, Heuser I. The Hamilton Anxiety Scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord.* 1988;14(1):61–8.
140. Радзинский ВЕ, Милованов АП, редакторы. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности. Москва: Медицинское информационное агентство; 2004. 393 с.
141. Мінцер ОП, Вороненко ЮВ, Власов ВВ. Інформаційні технології в охороні здоров'я і практичній медицині: [у 10 кн.]. Київ: Вища школа; 2003. 350 с.
142. Григоренко НМ. Статистичні методи в медичних дослідженнях. Київ: Медицина; 2018. 248 с.

143. Hood RB, Miller WC, Shoben A, Harris RE, Norris AH. Maternal hepatitis C virus infection and three adverse maternal outcomes in the United States. *PLoS One*. 2023;18(10):e0291994.
144. Досягнення України у боротьбі з гепатитом. *Ліки України*. 2017;(7):67–8.
145. Wasuwanich P, So JM, Presnell B, Karnsakul W, Egerman RS, Wen TS. A composite score for predicting vertical transmission of hepatitis C: a multicenter study. *Pathogens*. 2024;13(1):45.
146. Leeper C, Lutzkanin A. Infections during pregnancy. *Prim Care*. 2018;45(3):567–86.
147. Liu M, Yang H, Mao Y. Magnesium and liver disease. *Ann Transl Med*. 2019;7(20):578.
148. Schillie S, Wester C, Osborne M, Wesolowski L, Ryerson AB. CDC recommendations for hepatitis C screening among adults – United States, 2020. *MMWR Recomm Rep*. 2020;69(2):1–17.
149. Bhattacharya D, Aronsohn A, Price J, Lo Re V, AASLD-IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance 2023 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis*. 2023 May 25:ciad319.
150. Pan CQ, Park JS. Revamping hepatitis C global eradication efforts: towards simplified and enhanced screening, prevention, and treatment. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2024;9:30.
151. Marshall AD, Martinello M, Zolopa C, Treloar C, Larney S. Universal hepatitis C virus screening and treatment as part of prenatal care. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(4):295–7.
152. Maan R, van der Meer AJ. Outcome of direct-acting antiviral treatment for patients with chronic hepatitis C virus infection: clinical benefit proven? *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2020;9(2):257–9.
153. Gupta N, Hiebert L, Ward JW. Key actions to improve linkage to care for pregnant and postpartum women with hepatitis C. *Am J Obstet Gynecol*. 2025;232(3):e120.

154. Kushner T, Lange M, Sperling R, Dieterich D. Treatment of women with hepatitis C diagnosed in pregnancy: a co-located treatment approach. *Gastroenterology*. 2022;163(5):1454–6.
155. Chappell CA, Scarsi KK, Kirby BJ, Suri V, Gaggar A, Bogen DL, et al. Ledipasvir plus sofosbuvir in pregnant women with hepatitis C virus infection: a phase 1 pharmacokinetic study. *Lancet Microbe*. 2020;1(5):e200–8.
156. Ryerson AB. Vital signs: newly reported acute and chronic hepatitis C cases—United States, 2009–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69:399–404.
157. Sebastião CS, Neto Z, Jandondo D, Mirandela M, Morais J, Brito M. HIV, hepatitis B virus, hepatitis C virus, and syphilis among pregnant women attending antenatal care in Luanda, Angola: seroprevalence and risk factors. *J Med Virol*. 2020;92(12):3265–70.

Публікації за темою дисертації та відомості про апробацію результатів дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Чайка КВ, Запопадна ЮМ. Сучасний погляд на профілактику акушерських та перинатальних ускладнень у жінок HCV-інфекцією. Український журнал Здоров'я жінки. 2022;1(158):44-51. DOI: [10.15574/HW.2022.158.44](https://doi.org/10.15574/HW.2022.158.44) (Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).
2. Чайка КВ, Запопадна ЮМ. Особливості клінічного перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у жінок із HCV-інфекцією Репродуктивне здоров'я жінки. 2022;8:20-25. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.8.2022.273289> (Здобувачу належить ідея, підготовка матеріалів, обробка даних та редагування тексту).
3. Запопадна ЮМ. Клінічний перебіг вагітності, пологів та стан плаценти у жінок із HCV-інфекцією. Український журнал Здоров'я жінки. 2022;6(163):32-37. DOI: [10.15574/HW.2022.163.32](https://doi.org/10.15574/HW.2022.163.32)
4. Запопадна ЮМ. Стан здоров'я новонароджених від матерів із HCV-інфекцією. Український журнал Здоров'я жінки. 2023;1(164):59-63. DOI: [10.15574/HW.2023.164.59](https://doi.org/10.15574/HW.2023.164.59)
5. Запопадна ЮМ. Функціональний стан фетоплацентарного комплексу у вагітних із HCV-інфекцією. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2023;3(95):35-42. DOI: [10.15574/PP.2023.95.35](https://doi.org/10.15574/PP.2023.95.35)
6. Запопадна ЮМ. Клінічні симптоми порушень функції печінки у вагітних із HCV-інфекцією. Український журнал Здоров'я жінки. 2023;4(167):40-45. DOI: [10.15574/HW.2023.167.40](https://doi.org/10.15574/HW.2023.167.40)
7. Запопадна ЮМ. Особливості психологічного стану вагітних із HCV-інфекцією. Український журнал Здоров'я жінки. 2024;4(173):40-45. DOI: [10.15574/HW.2024.4\(173\).4045](https://doi.org/10.15574/HW.2024.4(173).4045)

8. Запопадна ЮМ. Вплив профілактичної імунної терапії в III триместрі на показники імунного статусу у вагітних із HCV-інфекцією. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2025;1(101):31-36. DOI: [10.15574/PP.2025.1\(101\).3136](https://doi.org/10.15574/PP.2025.1(101).3136)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії». Стендова доповідь 27-28 жовтня 2022р. – «Перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок із HCV-інфекцією», Київ.
2. Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практична конференція з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: Сьогодення та Перспективи» 5-6 жовтня 2023р., м. Ужгород. Стендова доповідь: «Стан здоров'я новонароджених від матерів із HCV-інфекцією».
3. Пленум Асоціації акушерів-гінекологів України та Науково-практичної конференції з міжнародною участю АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ: СЬОГОДЕННЯ ТА ПЕРСПЕКТИВИ, 3-4 жовтня 2024, Україна, м.Ужгород, тема доповіді «Психологічний статус вагітних із HCV- інфекцією».

Алгоритм прегравідарної підготовки та ведення вагітності на тлі HCV інфекції

Анти-HCV

Підтвердження діагнозу HCV інфекції з залученням інфекціоніста – (ІФА, ПЛР, вірусне навантаження, Загальний аналіз крові, Біохімічний аналіз крові, УЗД черевної порожнини)

Прегравідарна підготовка:

- Консультація: перинатальний психолог або психотерапевт;
- Вакцинація від вірусу гепатиту А та В;
- Вітамінно-мінеральний комплекс для вагітних;
- Гепатотонік на основі LBL комплексу;

Ведення вагітності:

I триместр

- Консультація: перинатальний психолог або психотерапевт;
- Лабораторна діагностика: вірусне навантаження HCV, функціональний стан печінки, УЗД печінки;
- Вітамінно-мінеральний комплекс для вагітних;
- Ацетилсаліцилова кислота 150мг на добу;
- L - аргінін сироп 20 мл 2 рази на добу 14 діб.

II триместр

- Консультація: перинатальний психолог або психотерапевт;
- Лабораторна діагностика: вірусне навантаження HCV, функціональний стан печінки, УЗД печінки;
- Вітамінно-мінеральний комплекс для вагітних;
- Ацетилсаліцилова кислота 150мг на добу;
- L - аргінін сироп 20 мл 2 рази на добу 14 діб.

III триместр

- Консультація: перинатальний психолог або психотерапевт;
- Лабораторна діагностика: вірусне навантаження HCV, функціональний стан печінки, УЗД печінки;
- Вітамінно-мінеральний комплекс для вагітних;
- Ацетилсаліцилова кислота 150мг на добу;
- Рекомбінантний ІФН-α Препарат призначається вагітним із HCV-інфекцією при позитивних результатах ПЛР та вірусному навантаженні ($>10^5$ копій/мл): 1 курс – з 28-30 тижнів по 2 свічки 2 рази ректально 10 днів; 2 курс - з 36-37 тижнів по 2 свічки 2 рази ректально 10 днів.

Обстеження новонароджених на 3 добу (ПЛР, анти -HCV, РНК ВГС).

Повторне обстеження в 3,6,12,18 місяців.

Індекс якості життя для пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки (CLDQ)

Ця анкета призначена, щоб дізнатися, як ви відчували протягом останніх двох тижнів. Будь ласка, заповніть усі запитання та виберіть лише одну відповідь на кожне запитання:

1 - весь час; 2 – більшу частину часу; 3 – достатню частину часу; 4 – деяку частину часу; 5 – мало часу; 6 – практично жодного разу; 7 – жодного разу.

1. Скільки часу протягом останніх двох тижнів Ви були стурбовані почуттям здуття живота?
2. Скільки разів Ви відчували втому протягом останніх двох тижнів?
3. Скільки часу протягом останніх двох тижнів Ви відчували фізичний біль?
4. Як часто за останні два тижні ви відчували сонливість протягом дня?
5. Скільки часу протягом останніх двох тижнів Ви відчували болі в животі?
6. Скільки разів за останні два тижні задишка була проблемою для Вас у вашій повсякденній діяльності?
7. Скільки разів за останні два тижні Ви не змогли з'їсти стільки, скільки ви хотіли?
8. Скільки разів за останні два тижні Вас непокоїло зниження сили?
9. Як часто за останні два тижні у Вас були проблеми підйому чи перенесення важких предметів?
10. Як часто за останні два тижні Ви відчували тривогу?
11. Як часто за останні два тижні ви відчували зниження рівня енергії?
12. Скільки часу протягом останніх двох тижнів Ви відчували себе нещасною?
13. Як часто за останні два тижні Ви відчували сонливість?
14. Скільки разів протягом останніх двох тижнів у Вас турбували обмеження своєї дієти?
15. Як часто Ви за останні два тижні були дратівливими?
16. Скільки разів за останні два тижні у Вас були проблеми зі сном у нічний час?
17. Скільки часу протягом останніх двох тижнів Ви були стурбовані почуттям дискомфорту в животі?
18. Скільки часу протягом останніх двох тижнів Ви були стурбовані впливом хвороби печінки на вашій родині?
19. Скільки разів за останні два тижні ви мали перепади настрою?
20. Скільки разів за останні два тижні ви не могли заснути вночі?
21. Як часто за останні два тижні були у Вас м'язові спазми?
22. Скільки часу протягом останніх двох тижнів Ви були стурбовані тим, що Ваші симптоми розвинулися в серйозні проблеми?
23. Скільки разів за останні два тижні у Вас була сухість у роті?
24. Скільки разів за останні два тижні ви відчували депресію?
25. Скільки часу протягом останніх двох тижнів Ви були стурбовані тим, що Ваш стан погіршується?
26. Скільки разів за останні два тижні ви мали проблеми з концентрацією уваги?
27. Скільки разів Ви були стурбовані свербінням протягом останніх двох тижнів?

28. Скільки часу протягом останніх двох тижнів Ви були стурбовані тим, що не відчуваєте зовсім ніякого поліпшення?

29. Скільки часу протягом останніх двох тижнів ви були стурбовані наявністю донорської печінки, якби Вам необхідна пересадка печінки?

Примітка: абдомінальні симптоми – 1, 5, 17; втома – 2, 4, 8, 11, 13; загальні симптоми – 3, 6, 21, 23, 27; активність - 7, 9, 14; емоційна функція - 10, 12, 15, 16, 19, 20, 24, 26; занепокоєння – 18, 22, 25, 28, 29.

Шкала тривоги Гамільтона

Інструкція: оцініть наявність проявів у нашому стані за 5-ти бальною шкалою:
0— відсутня та 4 – сильно виражено. Обведіть відповідну відповідь.

1. Тривожний настрій. Стурбованість, очікування найгіршого, боязке очікування, дратівливість. 0 1 2 3 4
2. Напруга. Відчуття напруженості. Виснаженість, полохливість, схильність до сліз, тремтіння, занепокоєння, нездатність відпочити, нездатність розслабитися. 0 1 2 3 4
4. Страх темряви, чужих людей, самотності, звірів, вуличного руху, людський натовп. 0 1 2 3 4
4. Безсоння. Труднощі засинання, порушення самого сну, відсутність відчуття відпочинку та почуття розбитості при пробудження, кошмари, нічні поти. 0 1 2 3 4
5. Зниження інтелектуальної продуктивності. Проблеми концентрації, ослаблення пам'яті. 0 1 2 3 4
6. Депресивний настрій. Втрата інтересів, зниження задоволення від хобі, пригніченість, раннє пробудження, добові коливання. 0 1 2 3 4
7. Соматичні симптоми. Болі у м'язах, оніміння. Міоклонічні посмикування, скрегіт зубами, глухий голос, підвищений м'язовий тонус. 0 1 2 3 4
8. Почуття соматичного нездужання. Шум і дзвін у вухах, розмитий зір, припливи спека та озноб, почуття слабкості, свербіж. 0 1 2 3 4
9. Кардіоваскулярні симптоми. Тахікардія, серцебиття, біль у грудях, биття в судинах, почуття безсилля, завмирання серця. 0 1 2 3 4
10. Респіраторні симптоми. Почуття здавлення у грудях. Почуття задухи, зітхання, задишка. 0 1 2 3 4
11. Гастроінтестинальні симптоми. Труднощі ковтання, здуття живота, болі перед або після їжі, печія, печіння в шлунку, почуття переповнення, кисла відрижка, нудота, кишкові кольки, пронос, запори. 0 1 2 3 4
12. Урогенітальні симптоми. Часте сечовипускання, аменорея, менорагія, розвиток фригідності, втрата лібідо. 0 1 2 3 4
13. Нейровегетативні симптоми. Сухість у роті. Почервоніння, блідість, схильність до пітливості, запаморочення, головний біль, напруга, гусяча шкіра. 0 1 2 3 4
14. Суєтливість, безперервні рухи, ходіння взад і вперед, тремор рук, нахмурування брів, зітхання або прискорене дихання, тремтіння повік. 0 1 2 3 4