

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

АРЕНДАР ОЛЕНА АНАТОЛІВНА

УДК 618.3-06-084:616.36-002

**ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА ВЕРТИКАЛЬНОЇ (ПЕРИНАТАЛЬНОЇ)
ТРАНСМІСІЇ ВІРУСУ ГЕПАТИТУ С**

14.01.01 - акушерство і гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ - 2009

Дисертація є рукопис

Робота виконана на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
МОЗ України

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор
Камінський В'ячеслав Володимирович,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
МОЗ України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
Гнатко Олена Петрівна,
Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України,
завідуюча кафедри акушерства та гінекології № 2

доктор медичних наук, професор
Романенко Тамара Григорівна,
Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика
МОЗ України, професор кафедри акушерства і гінекології №1

Захист відбудеться «_21» травня 2009 р. о 13.30 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.03 при Національному медичному університеті імені О. О. Богомольця МОЗ України (01030, м. Київ, бульвар Шевченко, 17, тел. 234-13-91)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університета імені О. О. Богомольця МОЗ України (01057, м. Київ, вул. Зоологічна, 3)

Автореферат розісланий «16» квітня 2009 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 26.003.03
кандидат медичних наук, доцент

Я. М. Вітовський

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. HCV-інфекція є однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я у зв'язку зі значним її поширенням у популяції, високою частотою формування цирозу печінки і гепатоцелюлярної карциноми (М. А. Андрейчин, 2001; Ж. І. Возіанова, 2001; I. S. Khoronzhevskaiia-Muliar з співавт., 2000; D. Goldberg з співавт., 2004). За даними Інститут епідеміології ім. Л. В. Громашевського розповсюдженість гепатиту С на території України

у 4-5 разів перевищує розповсюдженість ВІЛ-інфекції (Л. Л. Громашевська, 2003; А. Л. Гураль з співавт., 2001). Експерти вказують, що в Україні вірусом гепатиту С інфіковано від 3 % до 5 % громадян. Якщо 35 % з них - жінки дітородного віку, із щорічним рівнем фертильності в 2 %, то по самих помірним оцінкам від 10 000 до 60 000 немовлят будуть інфіковані HCV щорічно (В. Г. Порохницький, 2005).

Вірус гепатиту С є причиною 20 % усіх випадків гострого гепатиту, а хронічна HCV-інфекція відповідальна за розвиток 70 % випадків хронічного гепатиту. Відсоток HCV-позитивних вагітних серед усіх вагітних жінок, відповідно до різних досліджень, варіює надзвичайно широко від 0,6 % - 95,4 % (середнє 10,3 %) (J. Airoldi з співавт., 2006).

Частота передачі HCV від матері дитині відіграє вирішальну роль у прогнозуванні поширеності HCV інфекції в наступних генераціях. Частота вертикальної трансмісії, що вказується в літературних джерелах, варіює від 0 % до 35,3 % серед дітей, народжених анти-HCV позитивними жінками, зважений рівень вертикальної трансмісії HCV від матері дитині у анти-HCV позитивних жінок складає від 1,0 % до 5,0 %. (S. Ferrero з співавт., 2003; C. Mazza з співавт., 1998; E. A. Roberts з співавт., 2002).

Однак механізми перинатальної передачі HCV недостатньо вивчені. Вивчення впливу HCV-інфекції на перебіг вагітності та пологів, стан плода є предметом багатьох досліджень, проте залишаються недостатньо розробленими і дослідженими фактори, що впливають на те, відбудеться, чи не відбудеться інфікування дитини (материнські вірусні титри, спосіб розродження, грудне вигодовування, ВІЛ-коінфекція, наркоманія, паління) (В. Р. Шагинян, 1999; D. Catalano, 1999). Ці фактори потребують подальшого з'ясування. Необхідно визначити стратегію переривання передачі HCV від матері новонародженій дитині. Подібним чином, досить невизначеною залишається оцінка грудного вигодовування. Вимагає уваги проблема скринінгу на гепатит С вагітних, розробка способів специфічної профілактики перинатального інфікування, вимагає подальшого вивчення можливості використання антивірусної терапії під час вагітності. Саме невирішеність цих найважливіших аспектів проблеми і визначає актуальність нашого дослідження.

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

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України «Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду, прогнозування та профілактика ускладнень у вагітних з інфекціями, що передаються статевим шляхом», № державної реєстрації 0101U004096.

Мета дослідження - зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з хронічною HCV-інфекцією та попередження материнсько-плодової передачі HCV на підставі вивчення клінічного перебігу вагітності, пологів, стану плоду

новонародженого, функціонального стану фетоплацентарного комплексу, біохімічних особливостей, імунного статусу та розробка методу прогнозування та профілактики вертикальної трансмісії вірусу гепатиту С.

Завдання дослідження:

Провести ретроспективний аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, стану плода і новонародженого у HCV-інфікованих жінок у сучасних умовах.

Встановити фактори ризику вертикальної трансмісії вірусу гепатиту С (спосіб розродження, грудне вигодовування, коінфекція з ВІЛ, рівень віремії, наркоманія, паління).

Дослідити можливості застосування та діагностичну достовірність експрес-тесту «СІТО TEST HCV» для діагностики вірусного гепатиту С у вагітних жінок.

Вивчити функціональні зміни фетоплацентарного комплексу вагітних жінок з хронічною HCV-інфекцією.

Проаналізувати фактори та механізми неспецифічного та специфічного імунного протиінфекційного захисту у вагітних із хронічним вірусним гепатитом С.

Вивчити вміст ліпополісахарид-зв'язуючого білка у вагітних з хронічним гепатитом С та виявити взаємозв'язок між вмістом ліпополісахарид-зв'язуючого білка та імунними показниками в патогенезі хронічного гепатиту С у обстежених жінок.

Патогенетично обґрунтувати, розробити та впровадити у клінічну практику спосіб попередження вертикальної передачі HCV від матері до дитини та вивчити клінічну ефективність запропонованого методу.

Об'єкт дослідження: вертикальна трансмісія вірусу гепатиту С у вагітних які хворіють на вірусний гепатит С.

Предмет дослідження: HCV-інфекція у вагітних, ускладнення перебігу вагітності та пологів у HCV-інфікованих, біохімічні параметри, гормональний профіль фетоплацентарної системи, імунологічний гомеостаз, профілактика вертикальної трансмісії HCV-інфекції від матері до дитини.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, гормональні, імунологічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна. Проаналізовано особливості перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду у вагітних з хронічною HCV-інфекцією та у вагітних з коінфекцією HCV+HIV.

Доведена прогностична цінність визначення факторів ризику вертикальної передачі вірусу гепатиту С (рівень віремії HCV у вагітної, коінфекції з ВІЛ, вживання ін'єкційних наркотиків, паління, спосіб розродження) для прогнозування материнсько-плодової передачі вірусу гепатиту С.

Успішно апробований спосіб діагностики вірусного гепатиту С за допомогою експрес-тесту «СІТО TEST HCV» (США), доведена його діагностична достовірність, специфічність та ефективність.

Отримані нові дані про функціональний стан фетоплацентарного комплексу та особливості імунологічного гомеостазу у вагітних із хронічною HCV-інфекцією. Вперше доведено високу частоту дисбактеріозу кишківника у вагітних із хронічною HCV-

інфекцією. Вивчено вміст ліпополісахарид-зв'язуючого білка у вагітних з хронічним гепатитом С та виявлено взаємозв'язок між вмістом ліпополісахарид-зв'язуючого білка та імунними показниками в патогенезі хронічного гепатиту С у обстежених жінок.

Науково обґрунтовано і розроблено патогенетичну схему раціонального ведення вагітності та пологів, а також комплекс лікувально-профілактичних заходів спрямованих на корекцію виявлених порушень та профілактику вертикальної трансмісії вірусу гепатиту С.

Практичне значення одержаних результатів. Запропонований та апробований метод у комплексному лікуванні вагітних, інфікованих вірусом гепатиту С, призводить до зменшення рівня віремії, нормалізації імунологічних показників та зменшення ступеня дисбактеріозу кишківника, що в свою чергу призводить до зниження материнсько-плодової передачі вірусу HCV.

Впроваджено методику проведення експрес-діагностики анти-HCV за допомогою експрес-тесту «СІТО TEST HCV» (США) та доведена його діагностична достовірність, специфічність та ефективність.

Розроблена тактика лікування використовується в акушерському відділенні Київського міського центру репродуктивної і перинатальної медицини, обсерваційних відділеннях пологових будинків, рододопоміжних установах Київської, Чернівецької, Хмельницької областей. Теоретичні положення роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Дисертант створила методологічну основу роботи, адекватну меті та завданням дисертації. Автором персонально проаналізована наукова література з вивченої проблеми, проведено глибокий інформаційний пошук. Самостійно проведено клінічне та акушерське обстеження вагітних, роділь та породіль. Автор приймала участь у веденні пологів, післяпологового періоду породіль, в операціях кесарського розтину.

Самостійно здійснила статистичну обробку отриманих результатів, їх аналіз та узагальнення, формування наукових положень дисертації, висновків та практичних рекомендацій. Автор розробила та втілила в практику метод лікування жінок із хронічною HCV-інфекцією і довела його ефективність.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації представлені та обговорені на конгресах та конференціях: Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2004), на засіданні пленуму акушерів-гінекологів в Україні (Львів, 2005), конференції молодих вчених НМАПО ім. П. Л. Шупика МОЗ України (2005, 2006), Міжнародній школі-семінарі «Досягнення та перспективи медицини» (Київ, 2006), XII з'їзді акушерів-гінекологів України з міжнародною участю «Репродуктивне здоров'я у XXI столітті» (Донецьк, 2006), на засіданнях асоціації акушерів-гінекологів (Київ, 2005, 2006, 2007). Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи використовуються в лекціях та практичних заняттях, що проводяться для лікарів-інтернів, клінічних ординаторів та курсантів на кафедрі акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П. Л. Шупика МОЗ України.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 4 роботи у фахових журналах, затверджених переліком ВАК України.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 147 сторінках комп'ютерного тексту. Складається з вступу, огляду літератури, розділу матеріалу та методів досліджень, 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаних джерел, що містить 132 вітчизняних та 135 іноземних авторів. Дисертація ілюстрована 25 таблицями та 13 діаграмами.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань було проведено комплексне дослідження 188 вагітних з вірусним гепатитом С (які спостерігались і розродились у пологовому будинку № 4 м. Київ) і новонароджених. Вагітні були розділені на 4 групи:

I група (контрольна) - 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності без явної акушерської, інфекційної та соматичної патології;

II групу склали 47 HCV-інфікованих вагітних ;

III групу склали 54 вагітних жінок із конфекцією HCV+HIV;

IV групу склали 57 інфікованих вагітних жінок, яка в свою чергу була розділена на дві підгрупи:

IVа підгрупу склали 30 HCV-інфікованих вагітних та IVб підгрупу - 27 жінок із конфекцією HCV+HIV, яким проводилось профілактичне лікування гепатиту С з метою попередження вертикальної трансмісії HCV-інфекції від матері до дитини за нашою методикою (флавозид, «Симбітер ацидофільний») у терміні гестації від 32 до 38 тижнів вагітності. Згідно розподілених груп були розподілені і новонароджені.

Діагноз хронічного гепатиту С у вагітних ставився на підставі скарг, епідеміологічного анамнезу, даних об'єктивного і лабораторного обстеження. Згідно заключенню лікарів-інфекціоністів, у вагітних інфікованих вірусним гепатитом С та у вагітних із коінфекцією HCV+HIV, гепатит С перебігав з мінімальною активністю (відповідно класифікації запропонованої Всесвітнім конгресом гастроентерологів в Лос-Анджелесі у 1994 році). Перебіг ВІЛ-інфекції відповідав стадії безсимптомного носійства або стадії лімфоаденопатії.

Нами застосовувався комплекс лабораторних та інструментальних методів дослідження. Лабораторні дослідження включали: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі. Біохімічні дослідження включали: визначення вмісту загального білірубину в сироватці з визначенням окремих фракцій (за Єндрашиком), визначення ферментів крові: АлАТ, АсАТ, лужна фосфатаза, холестерин, сечовина, цукор крові (Е. Б. Жибурт). Мікробіологічне дослідження мікробного пейзажу товстого кишківника проводили за загальноприйнятими методиками (В. А. Знаменский).

Маркери вірусного гепатиту С визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) (В. К. Пименов). Виявлення РНК вірусу гепатиту С в сироватці проводили методом полімеразної ланцюгової реакції згідно методики фірми-виробника за допомогою набору реагентів «АмплиСенс ПЦР-тест-системы» (Росія), «ОТ-ГЕПАТОГЕН-С

количественный» (Росія) (Е. И. Лакина, Е. И. Самохвалов). Визначення ліпополісахарид-зв'язуючого білка (LBP) проводили методом імуноферментного аналізу (ELISA) за принципом «сендвіч»-варіанта на соліднофазному імуноферментному наборі фірми «HyCult Biotechnology» (Нідерланди) за методикою фірми-виробника.

Дослідження рівня гормонів (плацентарного лактогену, естріолу, естрадіолу, прогестерону, кортизолу) проводили радіоімунним методом за допомогою тест-системи КІТ фірми «CEA-IRE SORY» (Франція) (З. П. Соколова, В. А. Голубев).

Субпопуляційний склад лімфоцитів визначали в непрямій реакції поверхневої імунофлюоресценції (НРІФ) з використанням мишачих моноклональних антитіл доантигенів лімфоцитів: CD3+, CD4+, CD8+, CD25+, CD22+, CD16+. Для проведення цих реакцій використали тест-системи НВО «Препарат» (Н. Новгород, Росія). Визначення загальної кількості циркулюючих імунних комплексів проводили методом преципітації 6 % розчином полі- етиленгліколю (А. В. Караулова).

Інфікованість вірусом імунодефіцита людини підтверджувалась методом імуноферментного аналізу (ELISA).

Результати обстеження заносилися в спеціально розроблені карти для вагітних із хронічною HCV-інфекцією та вагітних з коінфекцією HCV+HIV. Статистична обробка матеріалів проводилась за допомогою комп'ютерних програм «Excel-2003» та «STATISTICA 6.0» (Statsoft, Inc.), «Biostatistics v.4.03 for Windows». Достовірність відмінності між показниками двох вибірок оцінювали за парним критерієм Стьюдента. Величину Р (достовірність різниці) визначали по таблиці Стьюдента-Фішера. Для аналізу достовірності впливу одного фактора на розвиток іншого використовували непараметричний метод дослідження для оцінки різниць частот по чотирьохполевій спряженій таблиці за допомогою критерія Пірсона (χ^2).

Результати дослідження та їх обговорення.

У результаті проведених нами досліджень було встановлено, що на фоні зниження загальної кількості пологів на 19,7 % (з 725 у 2003 році до 582 у 2006 році) спостерігається значний ріст інфікованості вагітних вірусним гепатитом С у 7,8 рази, кількість вагітних з коінфекцією HCV+HIV зросла у 3,3 рази. Все це свідчить про вкрай неблагоприємну ситуацію по епідемічному розвитку HCV-інфекції на Україні і територію України можна віднести до регіонів з відносно високим рівнем поширеності гепатиту С, зі стійкою тенденцією до її росту в останні роки.

Під нашим спостереженням знаходились вагітні жінки у віці від 18 до 37 років. В основному це були жінки 21-30 років - жінки, які знаходяться у активному репродуктивному періоді свого життя.

Проаналізувавши соціальний статус вагітних ми встановили, що серед HCV-інфікованих жінок, у трьох досліджуваних групах, відсоток працюючих жінок становив: І група - 53,7 %, ІІ група - 29,8 %, ІV група - 47,4 %, на відміну від практично здорових жінок, де відсоток працюючих був значно вищим - 70,0 %; шлюб офіційно зареєстровано у 63,8 % випадків вагітних ІІ групи у порівнянні із ІІІ та ІV групами 38,9 % та 57,9 %, відповідно.

Вивчаючи епідеміологічний анамнез вагітних ми встановили, що в значній кількості випадків можливе інфікування вірусом гепатиту С та вірусом імунодефіциту людини

відбувалося при внутрішньовенному вживанні наркотичних речовин. Так, серед вагітних інфікованих вірусом гепатиту С 11 (23,4 %) жінок є споживачами ін'єкційних наркотиків (СІН), або були ними раніше, а 9 (19,2 %) із них знаходились у «системі» під час вагітності. У III групі на долю ін'єкційних наркоманок припадає 20 (37,0 %) жінок, споживали наркотики під час вагітності 17 (31,5 %) жінок. Кількість ін'єкційних наркоманок у групі HCV-позитивних жінок, яким було проведено профілактичне лікування, склала 16 (28,1 %) жінок, споживали - 13 (22,8 %). Більшість із них мали ін'єкційний «стаж» від 3-х до 8-ми років. У нашому дослідженні доведено достовірний зв'язок між частотою материнсько-плодової передачі HCV та споживанням ін'єкційних наркотичних речовин ($\chi^2=22,60$, $df=1$, $n<0,001$).

У досліджуваних групах, відповідно, 23 (48,9 %), 33 (61,1 %) та 31 (54,4 %) жінок регулярно вживали алкоголь та палили впродовж всієї вагітності, проти 7 (23,3 %) жінок у контрольній групі. Доведено достовірний зв'язок між частотою материнсько-плодової передачі HCV та палінням ($\chi^2=4,93$, $df=1$, $n<0,01$).

Стан репродуктивного здоров'я у HCV-інфікованих вагітних був незадовільним. Так, аналізуючи акушерсько-гінекологічний анамнез жінок обстежених груп ми встановили, що у жінок інфікованих вірусним гепатитом С у 2,2 частіше відмічалися запальні захворювання жіночих статевих органів (29,8 % проти 13,3 % у групі контролю); у 3,2 рази частіше зустрічалися ранні викидні у порівнянні із практично здоровими вагітними (10,6 % проти 3,3 %, відповідно); у 4,3 % випадків у HCV-інфікованих жінок спостерігались пізні викидні, у той час коли у групі контролю ми їх не зустрічали. Передчасні пологи були в анамнезі кожної п'ятої жінки інфікованої гепатитом С. Крім того, у 4,3 % жінок з гепатитом С ми відмічали безпліддя, якого не було у практично здорових вагітних.

Серед вагітних з хронічною HCV-інфекцією у порівнянні із практично здоровими вагітними найчастіше зустрічалися: гіпохромна анемія, дискенезія жовчного міхура. У жінок із коінфекцією HCV+HIV достовірно частіше зустрічалися захворювання верхніх дихальних шляхів. У HCV-інфікованих жінок у 8,5 % випадків ми спостерігали явища гепатохолангіту, у 4,0 % хронічний холецистит, 10,6 % вагітних мали хронічний пієлонефрит, а 2,1 % - хворіли ревматизмом, чого ми не відмічали у практично здорових вагітних групи контролю.

При аналізі мікроценозу піхви та супутньої інфекційної патології жіночих статевих органів у жінок обстежених клінічних груп ми відмічаємо достатньо високу частоту різних інфекційно-запальних захворювань (кандидозу, хламідіозу, мікоплазмозу, уреоплазмозу, генітального герпесу) та зміни мікроценозу піхви у жінок інфікованих вірусом гепатиту С у порівнянні із практично здоровими вагітними. Так, нами встановлено, що кандидоз у вагітних з гепатитом С зустрічався на 3,1 % частіше, ніж у групі порівняння, хламідіоз у 2,6 рази частіше у жінок інфікованих вірусом гепатиту С і у 6,7 рази частіше у вагітних із коінфекцією HCV+HIV; мікоплазмоз - у 3,2 рази частіше у жінок інфікованих вірусом гепатиту С та 7,0 рази частіше у вагітних із коінфекцією HCV+HIV; уреоплазмоз зустрічався у 8,5 % випадків у вагітних інфікованих вірусом гепатиту С. У той же час, діагноз бактеріального вагінозу у вагітних з гепатитом С виставлявся у 1,9 рази частіше, ніж у пацієнток групи порівняння.

Дані нашого дослідження свідчать, що серед ускладнень вагітності загроза переривання вагітності у спостерігалась у 19 (40,4 %) HCV-інфікованих вагітних, у 28 (51,9 %) вагітних із коінфекцією HCV+HIV. Анемія вагітних відмічалася у 26 (55,3 %) жінок інфікованих

вірусом гепатиту С та у 35 (64,8 %) жінок із коінфекцією HCV+HIV. Високий ризик розвитку анемії при коінфекції гепатит С+ВІЛ пов'язаний з порушенням метаболізму, дефіцитом заліза, фолієвої кислоти та інших мікроелементів, вираженою токсичною дією антиретровірусних препаратів.

Гестоз І-ї половини вагітності у 2,8 рази частіше реєструвався у вагітних із коінфекцією вірусом гепатиту С та вірусом імунодефіциту людини. Щодо гестозу другої половини вагітності, то він у 6,4 рази частіше розвивався у жінок із хронічною HCV-інфекцією, а у вагітних із коінфекцією HCV+HIV він розвивався у 8,9 рази частіше, ніж у групі контролю. У кожній п'ятій жінки із хронічною HCV-інфекцією спостерігалися явища плацентарної недостатності, а у жінок із коінфекцією HCV+HIV плацентарна недостатність була у кожній третій жінки. Плацентарна недостатність призводила до розвитку синдрому дистресу плода, який спостерігався у 23,4 % вагітних з хронічною HCV-інфекцією, у жінок із коінфекцією HCV+HIV у 31,5 % випадків; до затримки внутрішньоутробного розвитку плода та його гіпотрофії. Дані показники спостерігались у 19,2 % та 22,2 % випадків відповідно. Таким чином, розвиток плацентарної недостатності, яка ускладнюється затримкою росту плода, може бути одним із основних прогностичних факторів ризику перинатального HCV-інфікування.

Аналізуючи перебіг пологів у обстежених групах вагітних необхідно відмітити, що у групі жінок з коінфекцією HCV+HIV ускладнення під час пологів спостерігалися частіше.

Хронічна HCV-інфекція, коінфекцією HCV+HIV та супутні інфекційні захворювання жіночих статевих органів приводять дуже часто до передчасного або раннього відходження навколоплідних вод у жінок з даною патологією. Так раннє відходження спостерігалось у 17 (36,2 %) вагітних з хронічною HCV-інфекцією. У пацієток з коінфекцією HCV+HIV цей показник спостерігався у 27 (50,0 %) жінок. Частота передчасного відходження навколоплідних вод теж достовірно відрізнялась від даного показника у практично здорових роділь у 9 (19,2 %) та у 12 (22,2 %) відповідно.

Несвоєчасне відходження навколоплідних вод у групі вагітних з коінфекцією HCV+HIV призводило до збільшення тривалості безводного проміжку у 1,6 рази.

Таким чином, перераховані вище ускладнення перебігу пологів, такі як передчасне відходження навколоплідних вод, тривалий безводний проміжок, аномалії пологової діяльності є несприятливими для підвищення частоти передачі HCV від матері до дитини під час розродження.

На Україні, на сучасному етапі, загальноприйнятою методикою розродження жінок з хронічною HCV-інфекцією та коінфекцією HCV+HIV є ведення пологів через природні пологові шляхи з дотриманням рекомендацій утримуватись від проведення інвазивних діагностичних та лікувальних маніпуляцій, пологостимуляції та пологопідсилення окситоцином, проведення санації пологових шляхів 0,2 % розчином хлоргексидину. Розродження шляхом кесарського розтину в умовах акушерського стаціонару, на базі якого виконувалась дана наукова робота, проводилось тільки за акушерськими показаннями з боку матері або плода.

Пологами через природні пологові шляхи вагітність закінчилась у 42 (89,4 %) жінок з хронічною HCV-інфекцією та у 43 (79,6 %) пацієток з коінфекцією HCV+HIV. Частота кесарських розтинів у обстежених групах становила 5 (10,6 %) та 11 (20,4 %) відповідно. У нашому дослідженні доведено достовірний зв'язок між частотою материнсько-плодової

передачі HCV та способом розродження ($\chi^2=8,26$, $df=1$, $p<0,001$) - пологи через природні пологові шляхи є фактором ризику материнсько-плодової передачі вірусу гепатиту С.

Всі діти, народжені HCV-інфікованими вагітними, мали достовірно більшу частоту ускладнень періоду новонародженості порівняно з контролем. Основними патологічними станами у немовлят, які були народжені вагітними з хронічною HCV-інфекцією та жінками з коінфекцією HCV+HIV були ураження центральної нервової системи з явищами енцефалопатії, неспокій та гіперестезія, патологічна жовтяниця з гепатоспленомегалією. У немовлят, які народилися від жінок, які під час вагітності вживали наркотичні речовини ми відмічали «синдром відміни». Проведений комплекс запропонованих нами лікарських заходів дозволив знизити частоту небажаних явищ у даній групі немовлят.

При біохімічному дослідженні сироватки крові вагітних із хронічною HCV-інфекцією крові встановлено підвищення рівня загального білірубіну у 1,8 рази. Це підвищення відбувалося в основному за рахунок прямої фракції, яка була більшою у 4,8 рази у порівнянні із практично здоровими вагітними. Про явища цитолізу гепатоцитів у обстежених вагітних свідчили значне підвищення рівнів трансфераз у сироватці крові. Концентрація АсАТ збільшувалася у 4,7 рази, АлАТ - у 4,1 рази. Крім того, у вагітних інфікованих вірусом гепатиту С спостерігалися явища холестазу, про що свідчить підвищення активності лужної фосфатази на 45,3 % в порівнянні з контрольною групою.

При біохімічному дослідженні сироватки крові вагітних з коінфекцією HCV+HIV нами встановлені що рівень загального білірубіну збільшився у 2,4 рази, концентрація прямої фракції білірубіну збільшилася у 6,7 рази і була на 39,7 % вищою ніж у вагітних із хронічною HCV-інфекцією. Явища цитолізу гепатоцитів у даній групі вагітних прогресували. Так, рівень АсАТ підвищувався у 5,6 рази у порівнянні з групою практично здорових вагітних і на 19,4 % був вищим ніж у жінок із хронічною HCV-інфекцією. Активність АлАТ збільшувалась у 4,9 рази. Концентрація лужної фосфатази у сироватці крові також підвищувалась у 1,6 рази і на 12,5 % була вищою ніж у вагітних інфікованих вірусом гепатиту.

При обстеженні вагітних із хронічною HCV-інфекцією ми встановили, що 42,6 % вагітних інфікованих вірусом гепатиту С і 66,7 % пацієток з коінфекцією HCV+HIV, скаржилися на явища дисбактеріозу (дискомфорт у ділянці живота, здуття та буркотіння в животі, нерегулярні випорожнення). Проведені нами бактеріологічні дослідження довели що дисбактеріоз кишківника зустрічається у вагітних з хронічною HCV-інфекцією та у жінок з коінфекцією HCV+HIV значно частіше, і навіть, у пацієток без його клінічних ознак. Так якщо у практично здорових вагітних ми виявляли дисбактеріоз I ступеню у 26,7 %, то у жінок із хронічною HCV-інфекцією дисбактеріоз I ступеню зустрічався у 2,6 рази частіше, а у пацієток з коінфекцією HCV+HIV на 59,6 % частіше, ніж у практично здорових вагітних.

На фоні функціональних змін печінки під впливом HCV ми вивчали гормони фетоплацентарного комплексу: плацентарний лактоген, естріол, естрадіол, прогестерон та кортизол. Зміна їх концентрацій у сироватці крові вагітних жінок дозволяє оцінити нам функціональний стан фетоплацентарного комплексу та стан плоду. У вагітних інфікованих вірусом гепатиту С спостерігається зменшення концентрації у сироватці крові плацентарного лактогену, естріолу, прогестерону та кортизолу при одночасному незначному підвищенні рівня естрадіолу у II та III триместрі вагітності. У жінок із коінфекцією HCV+HIV ці показники більш виражені і проявляються у більш ранні терміни гестації. Виявлені зміни функціонального стану фетоплацентарного комплексу у

вагітних досліджуваних груп, зумовлюють особливості перебігу вагітності, а саме: мимовільні викидні, передчасні пологи, високу частоту народження недоношених дітей та дітей з явищами гіпотрофії.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у вагітних інфікованих вірусним гепатитом С рівень плацентарного лактогену був дещо зменшений, але достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$) від контрольних величин. У вагітних із коінфекцією HCV+HIV рівень плацентарного лактогену знижувався на 21,9 % (28-30 тиждень вагітності). У 38-40 тижні гестації цей показник ще більш зменшувався (на 26,4 % відносно контрольної групи), що може свідчити про прогресуючу плацентарну недостатність та синдром дистресу плода у даній групі вагітних.

У вагітних інфікованих вірусом гепатиту С відзначалось зниження рівня естріолу. Достовірні відмінності нами зафіксовані після 30 тижня гестації ($p < 0,001$). У вагітних з коінфекцією HCV+HIV зміни концентрації естріолу у сироватці крові більш виражені і стають достовірними починаючи з 18-20 тижня вагітності ($p < 0,001$).

Проаналізувавши значення рівня естрадіолу, ми встановили підвищення цього показника у всіх обстежених вагітних, як інфікованих вірусним гепатитом С, так і у жінок з коінфекцією HCV+HIV у порівнянні з вагітними з фізіологічним перебігом вагітності. Проте, якщо у групі вагітних з гепатитом С спостерігалась лише тенденція до підвищення цього показника ($p > 0,05$), то у жінок з коінфекцією HCV+HIV рівень естрадіолу достовірно відрізнявся ($p < 0,001$).

У вагітних з гепатитом С та у жінок з коінфекцією HCV+HIV починаючи з 18-20 тижня вагітності спостерігалось достовірне зменшення рівня прогестерону ($p < 0,001$), що свідчить про зниження функціональної активності плаценти.

При дослідженні у вагітних з гепатитом С та у жінок із коінфекцією HCV+HIV відмічається достовірне зниження концентрації кортизолу у II та III триместрах вагітності. Так, у вагітних інфікованих вірусним гепатитом С концентрація кортизолу у 25-27 тижнів гестації була в 1,1 рази, а у вагітних із коінфекцією HCV+HIV у 1,4 рази нижчою ніж у вагітних контрольної групи. Ця тенденція збереглася і посилилася у III триместрі: рівень кортизолу знизився у 1,3 рази та 1,7 рази (34-36 тижні вагітності) відповідно, це є однією з причин розвитку патологічного перебігу вагітності. Нами простежено, що при низькому рівні кортизолу діти народжувались з більш вираженою гіпоксією та гіпотрофією.

Специфічна перебудова материнського організму, що забезпечує нормальний розвиток плода, супроводжується морфологічними та функціональними змінами імунної системи вагітної жінки. Для обстежених пацієнток характерно достовірне зниження відносно і абсолютної кількості лімфоцитів і особливо Т-лімфоцитів в периферичній крові у порівнянні із практично здоровими вагітними. Аналіз субпопуляцій Т-лімфоцитів виявив значні зміни у вмісті і співвідношенні цих клітин. Абсолютний рівень CD4+ клітин, які мають здатність стимулювати антитілостворюючі клітини до проліферації і диференціювання у відповідь на антигенний стимул був знижений у 1,6 рази у вагітних з хронічною HCV-інфекцією і у 2,5 рази у жінок із коінфекцією HCV+HIV, що непрямо може свідчити про аутоалергічні процеси в організмі. Імунорегуляторний індекс (CD4+/CD8+) був дещо вищим в порівнянні з показниками контрольної групи у вагітних з хронічною HCV-інфекцією ($p > 0,05$) і у 1,2 рази був нижчим у жінок із коінфекцією HCV+HIV ($p < 0,05$). Підвищення співвідношення CD4+/CD8+ периферичної крові часто спостерігається при хронічних станах і вказує на зміну в роботі Т-ланки клітинного імунітету, помірну недостатність супресорної функції при гепатиті і є маркером

схильності до аутоімунних процесів. Зниження ІРІ у жінок із коінфекцією HCV+HIV свідчить про прогресивне зменшення CD4+ - лімфоцитів у сироватці крові внаслідок ураження цієї популяції лімфоцитів вірусом імунодефіциту людини. При дослідженні В-ланки імунітету ми спостерігали достовірне зниження абсолютної кількості В-лімфоцитів (CD22+) у вагітних обстежених клінічних груп. Крім того, необхідно відмітити достовірне підвищення моноцитів у сироватці крові вагітних. Так, абсолютна кількість CD25+-лімфоцитів у пацієток з хронічною HCV-інфекцією була у 1,5 рази більша ніж у практично здорових жінок, а при коінфекцією HCV+HIV даний показник був більшим у 1,6 рази.

Аналізуючи вміст природніх кілерів (CD16+ - лімфоцитів) у сироватці крові обстежених пацієток слід відмітити достовірне і значне підвищення як абсолютної так і відносної їх кількості. Наявність ЦІК в підвищених кількостях супроводжує хронічний і активний перебіг гепатиту і свідчить про глибину імунного пошкодження печінки і організму загалом. У наших дослідженнях ЦІК достовірно підвищені у всіх вагітних з хронічною HCV-інфекцією і різко у вагітних із коінфекцією HCV+HIV.

Нарівні зі змінами клітинної і гуморальної ланок імунітету, відмічається порушення роботи фагоцитарної ланки, про що свідчить зниження фагоцитарного числа в обох групах вагітних і зниження показника завершеності фагоцитозу. Що стосується фагоцитарного індексу, то він був достовірно зниженим як у вагітних інфікованих HCV, так і у вагітних із коінфекцією HCV+HIV.

Запальний процес в організмі при хронічному гепатиті С проявляється не тільки біохімічними і імунологічними змінами. Передусім, через функціональні зміни гепатоцитів змінюється вміст майже всіх з'єднань, які або метаболізуються, або синтезуються в печінці і також можуть використовуватися як лабораторні маркери, що рано, надійно і ефективно відображають ступінь ураження печінки і активність запального процесу в ній.

Ми вибрали як такий показник ліпополісахарид-зв'язуючий білок (lipopolysaccharide-binding protein, LBP), який є гострофазним білком 1-го типу, синтезується гепатоцитами у відповідь на збільшення надходження по воротній вені ліпополісахариду грамнегативної флори кишечника і відіграє першорядну роль для швидкої індукції запальної відповіді в організмі. У нормі в синусоїдних клітинах печінки знешкоджується велика частина ліпополісахариду, що поступає по портальній вені, і лише невелика його частина виявляється в системному кровотоці і бере участь в адекватній стимуляції неспецифічного імунітету. Нормально функціонуючі ліпополісахарид-зв'язуючі фактори забезпечують досить ефективний захист організму від шкідливих наслідків дії ліпополісахариду. При запальному процесі в тканині печінки за системою портальної вени в печінку поступає значно більша кількість ліпополісахариду, пов'язана зі зміною складу кишкової мікрофлори, і синусоїдні клітини, які руйнуються вірусом, не справляються з інактиваційною функцією по відношенню до ліпополісахариду, тому для його зв'язування необхідна значна кількість LBP.

Концентрація ліпополісахарид-зв'язуючого білка у сироватці крові вагітних з хронічною HCV-інфекцією та жінок із коінфекцією HCV+HIV була достовірно вищою ($p < 0,001$), що відображає запальний процес у печінці при хронічній HCV-інфекції і може використовуватися як додатковий лабораторний критерій в оцінці вираженості морфологічних змін. Підвищення синтезу LBP у відповідь на зростання надходження ліпополісахариду грамнегативної кишкової флори при дисбактеріозі кишківника, через систему прозапальних цитокінів активує CD16+, CD25+клітини, фагоцити, які

продовжують виділяти ті ж самі цитокіни, призводить до подальшої стимуляції синтезу білків гострої фази, зокрема, LBP, і підтриманню хронічного запалення у вагітних та указує на несприятливий вплив хронічної HCV-інфекції та коінфекції HCV+HIV на імунологічний симбіоз матері й плода. Найбільш виражені відхилення можуть сприяти й бути однією із причин загрози переривання вагітності, викидня або передчасних пологів.

Фактори ризику, які впливають на частоту передачі HCV від матері до дитини можна розділити на 3 групи: перша група - фактори, які впливають під час вагітності; друга група - під час розродження і пологів; третя - після народження або постнатально.

Несприятливими прогностичними антенатальними факторами ризику, які підвищують частоту вертикальної трансмісії вірусу HCV є споживання наркотичних речовин, тютюнопаління впродовж вагітності, інфекційні захворювання жіночих статевих органів, конфекція з ВІЛ, рівень віремії. Як важливий фактор вертикальної передачі вірусу гепатиту С є рівень вірусного навантаження у вагітної. У нашому дослідженні доведено достовірний зв'язок між частотою материнсько-плодової передачі HCV та високим рівнем віремії ($\chi^2=16,19$, $df=1$, $n<0,001$). Наведені вище прогностичні фактори ризику материнсько-плодової трансмісії вірусу повинні оцінюватись при амбулаторному спостереженні за HCV-інфікованими вагітними для призначення адекватного лікування з метою зниження частоти передачі HCV від матері до дитини.

Своєчасна госпіталізація HCV-інфікованих вагітних та раціональне розродження через природні пологові шляхи або планове розродження шляхом елективного кесарського розтину на 37-38 тижнях вагітності до початку пологової діяльності та розриву навколоплідного міхура, запобігання тривалому безводному проміжку, виключення інвазивних втручань буде одним із основних профілактичних заходів попередження інтранатального шляху HCV-інфікування, що може рекомендуватись для практичного впровадження.

Роль грудного вигодовування, як фактора ризику вертикальної передачі HCV оцінювалася різними авторами. Так за даними Gibb D. M. (2000) загальний рівень вертикальної трансмісії вірусу у жінок, які годували грудним молоком і жінок, що не годували, не відрізнявся. У нашому дослідженні також доведено відсутність достовірного зв'язку між частотою материнсько-плодової передачі HCV та грудним вигодовуванням ($\chi^2=0,63$, $df=1$, $n>0,05$).

Нами запропонована нова методика комплексного лікування вагітних із хронічною інфекцією HCV. В доповненні до базисної терапії 30 вагітних з хронічною HCV-інфекцією і 27 пацієнок з коінфекцією HCV+HIV отримували додатково флавозид (рослинний протівірусний препарат) з метою корекції імунологічних порушень і мультипробіотик симбітер з метою відновлення порушеної мікрофлори кишківника за наступною схемою:

флавозид: з 1 по 3 день по 5 мл 2 рази на день, з 4 дня - по 8 мл 2 рази на день;
симбітер ацидофільний концентрований по 1 дозі 1 раз на день.

Тривалість курсу лікування, що проводився, становила 3-4 тижні. Виражених побічних ефектів при призначенні даних препаратів ми не спостерігали.

Проведена терапія у всіх пацієнтів призводила до поліпшення загального стану і позитивної динаміки клінічних проявів гепатиту, нормалізації обміну білірубіну і активності амінотрансфераз. При порівнянні динаміки імуних показників, які

визначалися через 3 тижні від початку лікування, виявилось, що через цей період часу у всіх групах обстежених хворих найбільш змінювалися наступні показники: загальна кількість лімфоцитів, CD3+ лімфоцити, CD8+, CD25+, CD16+, ЦІК і показники фагоцитарної активності нейтрофілів. Так, у вагітних з хронічною HCV-інфекцією яким була проведена запропонована нами терапія, достовірно збільшилася як абсолютна так і відносна кількість загальних лімфоцитів абсолютна кількість CD3+-лімфоцитів. Відмічено достовірне зниження відносної (у 1,6 рази) і абсолютної (у 1,2 рази) кількості CD25+-лімфоцитів, CD16+-лімфоцитів (абсолютна кількість CD16+ зменшилась на 34,4 %). Якщо при типовому лікуванні концентрація ЦІК зменшувалась на 11,9 %, то після запропонованого нами лікування рівень ЦІК у сироватці крові зменшився у 1,3 рази. У вагітних з коінфекцією HCV+HIV, яким до загальноприйнятої терапії даної патології ми додали флавозид та симбітер спостерігається достовірне збільшення абсолютної і відносної кількості загальних лімфоцитів, збільшується також абсолютна кількість CD3+-лімфоцитів. Позитивно проведена терапія впливає і на абсолютну кількість CD4+-лімфоцитів, що дуже важливо при ВІЛ-інфекції. Нами відмічено достовірне зменшення вмісту CD25+ і CD16+-лімфоцитів.

У вагітних з хронічною HCV-інфекцією після проведеного лікування рівень LBP у сироватці крові зменшився у 2,0 рази, а у вагітних з коінфекцією HCV+HIV у 1,9 рази.

Запропонована нами терапія нормалізує біохімічні, імунологічні показники, знижує вірусне навантаження, зменшує частоту розвитку плацентарної недостатності у 1,3 рази у вагітних інфікованих HCV та у 1,8 рази у вагітних із коінфекцією HCV+HIV, дозволяє знизити частоту ускладнень перебігу вагітності і пологів, раннього та пізнього післяпологового періодів, і основне - знизити частоту вертикальної передачі вірусу гепатиту С від матері до дитини.

Ефективність попередження вертикальної передачі ми оцінювали за допомогою визначення та порівняння рівня інфікування дітей різних груп дослідження. Нами проаналізовано дані, щодо HCV-статусу дітей груп досліджень, які на момент завершення наукової роботи досягли 18-ти місячного віку. Кількість таких дітей становила 140 (88,6 %) немовлят. Позитивний HCV статус було діагностовано у 3 (7 %) немовлят II групи, 10 (20,4 %) - III групи та у 3 (6,3 %) - IV групи: 1 немовля (4,0 %) IVA підгрупи та 2 (8,7 %) IVB підгрупи. Позитивний HCV статус був верифікований шляхом дослідження RNA HCV у сироватці крові немовлят у 3, 6, 12 та 18 місяців методом ПЛР. Частота передачі HCV у групі вагітних з хронічною HCV-інфекцією складала 7,0 %, а у групі вагітних з коінфекцією HCV+HIV - 20,4 %, яка завдяки впровадженню комплексних профілактичних заходів знизилась у 1,8 рази (4 %) у групі вагітних із хронічною HCV-інфекцією, та у 2,4 рази (8,7 %) у групі вагітних із коінфекцією HCV+HIV.

ВИСНОВКИ

У дисертації здійснено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі - зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з хронічною HCV-інфекцією та попередження материнсько-плодової передачі HCV на підставі прогностичного підходу до оцінки факторів ризику перинатального інфікування HCV і розробки науково-обґрунтованого методу профілактики передачі вірусу гепатиту С від матері до дитини для зниження перинатальної захворюваності

У HCV-інфікованих вагітних перебіг вагітності супроводжується високою частотою ускладнень, серед яких переважають: анемія вагітних - 55,3 %, загроза переривання вагітності у 40,4 %, плацентарна недостатність у 23,4 % випадків, що має клінічні прояви

у формуванні затримки розвитку та гіпотрофії плода. Коінфекція HCV+HIV значно погіршує перебіг вагітності і призводить до ще більш вираженої частоти ускладнень: анемія зустрічається у 64,8 % вагітних, загроза переривання у 51,9 %, плацентарна недостатність та синдром дистресу плода у 31,5 %.

Серед патологій пологів у роділь з HCV-інфекцією найбільш характерними є: несвоєчасне відходження навколоплідних вод: ранне у 36,2 % та передчасне у 19,2 %, що призводить до збільшення тривалості безводного проміжку, загальної тривалості пологів, збільшення часу контакту плода із кров'ю та пологовими шляхами матері, та, як наслідок, до значного підвищення ризику інтранатальної трансмісії HCV-інфекції від матері до дитини.

Прогностичне значення вертикальної передачі HCV мають наступні фактори ризику: паління, коінфекція HCV+HIV, спосіб розродження, висока віремія, споживання ін'єкційних наркотичних речовин. Грудне вигодовування не є фактором ризику передачі HCV.

Доведена доцільність використання імунохроматографічного «Cito test HCV» (США) для діагностики вірусного гепатиту С, який є якісним, високочутливим, специфічним і точним експрес-тестом виявлення антитіл-HCV.

У вагітних інфікованих вірусом гепатиту С спостерігається зменшення концентрації у сироватці крові плацентарного лактогену, естріолу, прогестерону та кортизолу при одночасному незначному підвищенні рівня естрадіолу у II та III триместрі вагітності. У жінок із коінфекцією HCV+HIV ці показники більш виражені і проявляються у більш ранні терміни гестації.

Аналіз стану показників клітинного і гуморального імунітету у вагітних із хронічною HCV-інфекцією свідчать про депресію клітинної ланки, що проявляється Т-лімфоцитопенією, зниженням CD3+, CD4+ та CD8+ лімфоцитів при нормальному ІРІ, підвищенням концентрації CD22+, CD16+ лімфоцитів, гіперпродукцією ЦІК, збільшенням CD25+-клітин та пригніченням активності фагоцитозу незалежно від вираженості клінічних проявів.

У вагітних, інфікованих вірусним гепатитом С, відзначається значне підвищення рівня ліпополісахарид-зв'язуючого білка (LBP). Дослідження вмісту цього маркера поряд з імунними показниками в динаміці може служити додатковим критерієм ефективності комплексного етіопатогенетичного лікування.

Запропонований комплекс лікувально-профілактичних заходів сприяє більш повному відновленню імунних показників і зниженню активності запального процесу в організмі навіть при мінімальних клініко-біохімічних проявах захворювання, допомагає нормалізації видового складу кишкової мікрофлори і дозволяє знизити частоту ускладнень перебігу вагітності і пологів, раннього та пізнього післяпологового періодів, і основне - знизити частоту вертикальної передачі вірусу гепатиту С від матері до дитини у 1,8 рази у групі вагітних із хронічною HCV-інфекцією, та у 2,4 рази у групі вагітних із коінфекцією HCV+HIV.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Всі вагітні обов'язково мають бути обстежені на анти-HCV з використання експрес-тесту «Cito test HCV» (США) для діагностики вірусного гепатиту С. При позитивному результаті тесту необхідно визначити наявність в крові RNA HCV методом якісної та кількісної ПЛР.

HCV-інфіковані вагітні повинні одночасно спостерігатися акушером-гінекологом та інфекціоністом не рідше, ніж один раз на триместр (до 12 тижнів вагітності, у 22-24 тижні, у 34-36 тижні).

Обов'язкове обстеження включає: визначення функціональних печінкових проб (рівень білірубіну, активність АЛТ, АСТ, лужної фосфатази).

Визначення концентрації плацентарного лактогену, прогестерону, естріолу, естрадіолу та кортизолу в 22-24, 32-34 тижня вагітності у вагітних з хронічною HCV для своєчасної діагностики функціонального стану фетоплацентарного комплексу і внутрішньоутробного стану плода.

Для діагностики стану запального процесу при хронічній HCV-інфекції та ефективності лікування рекомендується використовувати показники імунотропних (CD3+, CD16+, CD25+, ЦІК, фагоцитарний індекс та фагоцитарне число) і вміст ліпополісахарид-зв'язуючого білку.

Призначення флавозиду та симбітеру в терміні 32-38 тижнів вагітності впродовж 3-4 тижнів за такою схемою: 1-3 день по 5 мл 2 рази в день, з 4 дня - по 8 мл 2 рази на день, симбітер по 1 флакону на день. В разі загострення хронічного гепатиту С доцільно призначити запропоновану схему лікування в такому терміні вагітності в якому діагностовано загострення HCV-інфекції.

Своєчасна госпіталізація HCV-інфікованих вагітних та раціональне розродження через природні пологові шляхи або планове розродження шляхом елективного кесарського розтину на 37-38 тижнях вагітності до початку пологової діяльності та розриву навколоплідного міхура, запобігання тривалому безводному проміжку.

Дітей, що народилися від HCV інфікованих жінок необхідно обстежувати на наявність у сироватці крові вірусної RNA HCV уперші 24-48 години життя з повтором RNA HCV у 6, 12 та 18 місяці, щоб виставити заключний діагноз.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Камінський В. В. Вертикальна трансмісія вірусу гепатиту С / В. В. Камінський, С. В. Дудка, О. А. Арендар // Вісник наукових досліджень. - 2004. - № 2. - С. 291-292 (дисертант провів огляд літературних джерел, статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку).

Камінський В. В. Динаміка зростання рівня інфікованості вагітних вірусним гепатитом С. Оцінка ефективності застосування експрес-тесту «Cito test HCV» (США) для якісної діагностики анти-HCV у вагітних / В. В. Камінський, О. А. Арендар // Здоров'я жінки. - 2007. - № 3. - С. 70-73 (дисертант провів огляд літературних джерел, статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку).

Камінський В. В. Особливості функціонального стану гормонів фетоплацентарного комплексу у вагітних інфікованих вірусним гепатитом С та у вагітних із коінфекцією вірусним гепатитом С і вірусом імунодефіциту людини / В. В. Камінський, О. А. Арендар // Зб. наук.праць співробітників НМАПО ім. П. Л. Шупика. - К., 2007. - Вип. 16, кн. 4. - С. 597-604 (дисертант провів огляд літературних джерел, статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку).

Арендар О. А. Особливості імунологічних показників у вагітних з хронічним гепатитом С та у вагітних із коінфекцією вірусним гепатитом С і вірусом імунодефіциту людини / В. В. Камінський, О. А. Арендар // Український науково-медичний молодіжний журнал. - 2008. - № 4. - С. 28-31 (дисертант провів огляд літературних джерел, статистичну обробку матеріалу, підготував статтю до друку).

АНОТАЦІЯ

Арендар О. А. Прогнозування та профілактика вертикальної (перинатальної) трансмісії вірусу гепатиту С. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство і гінекологія. - Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2009.

Дисертація присвячена питанням прогнозування та профілактики вертикальної передачі вірусу гепатиту С. Встановлено частоту трансмісії вірусу гепатиту С від матері до новонародженого. Встановлено високу частоту ускладнень вагітності та пологів у HCV-інфікованих: анемія, загроза переривання вагітності, передчасні пологи, запальні захворювання статевих органів, несвоєчасне відходження навколоплідних вод, аномалії пологової діяльності. Вивчені фактори ризику вертикальної передачі вірусу гепатиту С. Успішно апробований спосіб діагностики вірусного гепатиту С за допомогою експрес-тесту «СІТО TEST HCV» (США), доведена його висока чутливість, специфічність та точність.

Отримані нові дані про функціональний стан фетоплацентарного комплексу та особливості імунологічного гомеостазу у вагітних із хронічною HCV-інфекцією. Вивчено вміст ліпополісахарид-зв'язуючого білка у вагітних з хронічним гепатитом С та виявлено взаємозв'язок між вмістом ліпополісахарид-зв'язуючого білка та імунними показниками в патогенезі хронічного гепатиту С у обстежених жінок. Науково обґрунтовано і розроблено патогенетичну схему раціонального ведення вагітності та пологів, а також комплекс лікувально-профілактичних заходів спрямованих на корекцію виявлених порушень та профілактику вертикальної трансмісії вірусу гепатиту С. Частота передачі HCV у групі вагітних з хронічною HCV-інфекцією складала 7,0 %, а у групі вагітних з коінфекцією HCV+HIV - 20,4 %, яка завдяки впровадженню комплексних профілактичних заходів знизилась у 1,8 рази (4 %) у групі вагітних із хронічною HCV-інфекцією, та у 2,4 рази (8,7 %) у групі вагітних із коінфекцією HCV+HIV.

Ключові слова: вірусний гепатит С, вертикальна трансмісія, вагітність.

АННОТАЦИЯ

Арендарь Е. А. Прогнозирование и профилактика вертикальной (перинатальной) трансмиссии вируса гепатита С. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология. - Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца МОЗ Украины, Киев, 2009.

Диссертация посвящена вопросам прогнозирования и профилактики вертикальной трансмиссии вируса гепатита С. При выполнении работы путем анализа данных медицинской документации установлено высокую частоту осложненных течения беременности и родов у HCV-инфицированных женщин: анемии беременных, угроза прерывания беременности, преждевременных родов, несвоевременного излития околоплодных вод, аномалии родовой деятельности. Доказана прогностическая ценность определения факторов риска вертикальной передачи вируса гепатита С (уровень виремии HCV у беременной, коинфекция с ВИЧ, употребление инъекционных наркотиков, курение, способ родоразрешения) для прогнозирования материнско-плодовой передачи

вируса гепатита С. Факторы риска, влияющие на частоту передачи HCV от матери к ребенку можно разделить на 3 группы: первая группа - факторы, влияющие во время беременности; вторая группа - во время родоразрешения и родов; третья - после рождения или постнатально.

Неблагоприятными прогностическими антенатальными факторами риска, повышающими частоту вертикальной трансмиссии вируса HCV являются употребление наркотических веществ, курение во время беременности, инфекционные заболевания женских половых органов, коинфекция с ВИЧ, уровень виремии. Уровень вирусной нагрузки у беременной является важным фактором прогнозирования вертикальной передачи вируса гепатита С. Указанные выше прогностические факторы риска материнско-плодовой передачи вируса должны оцениваться при амбулаторном наблюдении за HCV-инфицированными беременными для назначения адекватного лечения с целью снижения частоты передачи HCV от матери к ребенку.

Успешно апробирован способ диагностики вирусного гепатита С с помощью экспресс-теста «CITO TEST HCV» (США), доказана его высокая специфичность и точность.

Получены новые данные о функциональном состоянии фетоплацентарного комплекса и особенностях иммунологического гомеостаза у беременных с хронической HCV-инфекцией. Впервые доказана высокая частота дисбактериоза кишечника у беременных с хронической HCV-инфекцией. Изучено содержание липополисахарид-связующего белка у беременных с хроническим гепатитом С и выявлена взаимосвязь между содержанием липополисахарид-связующего белка и иммунными показателями в патогенезе хронического гепатита С у обследованных женщин.

Научно обоснована и разработана патогенетическая схема рационального ведения беременности и родов, а также комплекс лечебно-профилактических мероприятий направленных на профилактику вертикальной трансмиссии вируса гепатита С.

Ключевые слова: гепатит С, вертикальная трансмиссия, беременность.

ANNOTATION

Arendar O. A. Prognosis and prophylaxis of vertical transmission HCV infection. - Manuscript.

The thesis for the gaining of scientific degree of candidate of medical sciences in speciality 14.01.01 - Obstetrics and gynecology. - National medical university named after O. O. Bogomolets Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2009.

The thesis is devoted to the problem of HCV transmission from the mother to the child.

The high frequency of complications during pregnancy and labor of HCV-infected women have been established, such as anemia of pregnant women, threatening abortion, preterm labor, preterm rupture of membranes, disorders of labor. It has been defined the factors of vertical transmission of viral hepatitis C: the level of viremia HCV, co-infection HIV, the methods of delivery, smoking, injection drug user. The efficacy in use «Cito test HCV» (USA) for quality diagnostic of hepatitis C have been proved.

The specialty of state levels the hormones in HCV-infection pregnant and pregnant with co-infection have been investigated. The efficacy of investigation of the level of hormones proved. It is very important for early diagnostic and prognosis the pregnancy, antenatal state of fetus. The

level of LBP has been studied. The connection between LBP and immune status of HCV-infected pregnant have been established.

As a result of the carried out researches the algorithm of the management of pregnant women with HCV have been elaborated for reducing the risk of HCV transmission.

Key word: viral hepatitis C, vertical transmission, pregnancy.

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

АлАТ - аланін амінотрансфераза;

АсАТ - аспартат амінотрансфераз;

ВІЛ - вірус імунодефіциту людини;

ЗПСШ - захворювання, що передаються статевим шляхом;

ІРІ - імунорегуляторний індекс;

ІФА - імуноферментний аналіз;

ПЛР - полімеразна ланцюгова реакція;

НСV - вірус гепатиту С;

НІV - вірус імунодефіциту людини;

ФА - фагоцитарна активність;

LPB - ліпополісахарид-зв'язуючий білок;

ЦІК - циркулюючі імунні комплекси.