

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНІ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
УКРАЇНСЬКИЙ ЦЕНТР НАУКОВОЇ МЕДИЧНОЇ ІНФОРМАЦІЇ  
І ПАТЕНТНО-ЛІЦЕНЗІЙНОЇ РОБОТИ

„Узгоджено”

Директор Департаменту  
організації та розвитку  
медичної допомоги



Р.О.Моісеєнко  
2006 р.

**АКУШЕРСЬКІ УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ВІРУСНИХ  
ГЕПАТИТАХ**

(ІНТЕГРАЛЬНА ОЦІНКА, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ)

Київ – 2006

Установи-розробники:

Національна медична академія

післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України  
та Ужгородський національний університет МОН України

Укладачі:

к.мед.н., докторант

Міцода Р.М. (050) 529-13-36

д.мед.н., проф.

Вдовиченко Ю.П. (044) 219-49-35

д.мед.н., проф.

Коханевич Є.В. (044) 411-92-33

к.мед.н.,

Пехньо Н.В. (044) 411-92-33

Рецензент:

доктор медичних наук, професор А.Г. Коломійцева

Заст. голови проблемної комісії „Акушерство і гінекологія” АМН України і МОЗ України доктор медичних наук, професор А.Г. Коломійцева

## **ЗМІСТ**

Перелік умовних скорочень.....	5
Вступ.....	6
Етіологія та патогенез вірусних гепатитів.....	7
Клініка та діагностика вірусних гепатитів.....	10
Інтегральна оцінка, профілактика та лікування акушерських ускладнень.....	20
Акушерська тактика веденні вагітних з гепатитами.....	32
Висновки.....	33
Перелік рекомендованої літератури.....	34

## **ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АГ – антиген;  
АлАТ – аланінаміотрансфераза;  
АсАТ – аспартатаміотрансфераза;  
АТ – антитіло;  
ВГ – вірусний гепатит;  
ГА – гепатит А;  
ГВ – гепатит В;  
ГГ – гострий гепатит;  
ГРВІ – гострі респіраторно-вірусні інфекції;  
ГС – гепатит С;  
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота;  
ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція;  
ПН – плацентарна недостатність;  
РНК – рибонуклеїнова кислота;  
РНП – ранній неонатальний період;  
ХГВ – хронічний гепатит В;  
ХГС – хронічний гепатит С;  
HBcAg – серцевинний (корівський) антиген HBV;  
HBeAg – конформаційна форма корівського антигену HBV (антиген інфекційності HBV);  
HBsAg – поверхневий антиген вірусу гепатиту В;  
HBV – вірус гепатиту В;  
HCV – вірус гепатиту С.

## ВСТУП

Не дивлячись на досягнення медицини та постійне впровадження нових медичних технологій у практику з метою контролю над інфекційними процесами, вірусні гепатити є суттєвою причиною підвищення захворюваності та смертності.

Захворюваність на ГА сягає 250 випадків на 100 000 тисяч населення на рік в Європейських країнах. За класифікацією ВООЗ Україна віднесена до регіону з середнім типом ендемічності. У 2001 році захворюваність на ГА склала 81,2 на 100 000 населення. Достовірна інтенсивність епідемічного процесу в Україні значно перевищує офіційні статистичні показники, так як облік хворих на ГА ведеться, головним чином за наявності жовтяниці. Хворі безсимптомними, безжовтяничними та атиповими клінічними формами ГА у своїй більшості не обліковуються. Економічні збитки від ГА в Україні щорічно становлять біля 100 млн. доларів США.

Інфікованість збудником ГВ має знані географічні коливання, від 0,3-0,5% носійства HBsAg у Німеччині та до 30% у тропічних країнах. Саме ці люди є постійним резервуаром та джерелом інфекції віруса. ГВ у світі щорічно хворіють 50 млн. чоловік, з яких біля 2 млн. помирає від його наслідків. Наша держава належить до регіону з середнім розповсюдженням ГВ (2,2% населення є носіями HBsAg).

ГС є найбільш розповсюдженою хворобою печінки у світі – носіями його збудника є від 150 до 500 млн. землян. Вцілому 1% населення Землі інфікований ГС, тобто 50 млн. людей мають значний ризик розвитку хронічного активного гепатиту, цирозу та первинного раку печінки. Носіями АТ до даного захворювання є 3,2% популяції, що в 3 рази вище, ніж розповсюдження HBsAg. В Україні, реєстрація ГС як окремої нозологічної одиниці почалося тільки з 2003 р., за 1 рік задокументовано 1327 випадків захворювання, що складає 2,8 на 100 000.

У структурі захворюваності ХГ у країнах Західної Європи на долю HCV-інфекції приходиться 60-80% випадків, тоді як на HBV-інфекцію – 10-30%. Разом з тим, ріст кількості ГС можна пояснити і розширенням знань медиків про гепатит і частіше застосування сучасних методів діагностики.

Рекомендації призначенні для акушерів-гінекологів, інфекціоністів, лікарів загальної практики та лікарів-інтернів з перерахованих спеціальностей. Методичні рекомендації з даної тематики в Україні видаються вперше.

## ЕТІОЛОГІЯ ТА ПАТОГЕНЕЗ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

**ГА** – це гостра циклічна інфекція з передачею збудника фекально-орально, що викликається ентеровірусом 72-типу з роду Enterovirus, родини Picornaviridae, діаметром 28 нм. Геномом віруса є однониткова РНК, яка кодує 4 білка капсиду VP1-VP4 (область поліпротеїна P1), протеази (P2, P3) та полімеразу віруса (P4). ВГА-РНК складається з 778 нуклеотидів. ГА типовий антропоноз. Джерелами вірусів слугують хворі, що знаходяться в періоді інкубації, продроми та в початковій фазі розпалу захворювання. Велике епідеміологічне значення мають особи з інапарантною формою гепатиту, кількість яких може значно перевищувати контингент хворих з маніфестними формами хвороби.

Усі сторони патогенезу ГА до кінця не вивчені. В організм людини HAV потрапляє в основному через ротову порожнину (>95% випадків). В подальшому його шлях лежить через шлунок, дванадцятипалу кишку, портальну вену в печінку. HAV, як і збудникам інших ВГ, притаманна тропність до гепатоцитів. Вірус розмножується в гепатоцитах, а інколи і в Купферовських клітинах. Остаточно не вирішено питання щодо механізму руйнування гепатоцитів, так як збудник ГА в клітинній культурі репродукується дуже повільно і не проявляє цитолітичних властивостей. Вміст зруйнованих гепатоцитів поступає в кров'яне русло, що й умовлює її біохімічні показники.

**ГВ** – це гостре запалення печінки, що викликається ДНК-вмісним вірусом діаметром 42 нм, яке передається парентерально, перинатально та статевим шляхом від людини людині. Вірус нетаксономічної групи Hepadnaviridae. Частіше всього закінчується виздоровленням, але в деяких випадках може супроводжуватися формуванням тривалого вірусоносійства та/або переходом в ХГ та постгепатитний цироз печінки.

Збудник ГВ передається шляхом кров'ю та всіма біологічними рідинами: спермою, слина, сечею та молоком. Основними джерелами HBV-інфекції є хворі не з ГВ (заражаються від них лише 4-6%), а великий масив „безсимптомних носіїв” HBsAg, у більшості з яких при більш поглибленному обстеженні виявляється малоактивний гепатит.

Інфікування відбувається при безпосередньому проникненні HBV в кров. Потрапивши до печінки, збудник проникає в гепатоцит, де починає інтенсивно розмножуватися. Розвиток інфекційного процесу може піти двома шляхами: реплікативним та інтегративним. Реплікативна форма інфекції веде до розвитку ГГ або ХГ та цирозу печінки, тоді як інтегративна – до розвитку „здорового” вірусоносійства, неактивного ХГ, цирозу печінки та первинної гепатокарциноми.

Пошкодження клітин печінки вірусом ГВ є імуно-опосередкованим і його можна розділити на стадії імунотolerантності, імунної очистки та фазу вірусної інтеграції. I стадія характеризується активною реплікацією віrusу при максимальному ураженні печінки (рівень АЛАТ, АсАТ та гістологічна картина печінки практично в нормі). В II стадії (імуноелімінації) у відповідь на експресію на поверхні клітин HBcAg та HBsAg відбувається лізис інфікованих гепатоцитів цитотоксичними лімфоцитами і розвиток клініки активного гепатиту з підйомом рівня АЛАТ та АсАТ, сероконверсії Е-АГ, концентрація HBV DNA різко понижується, з'являються високі титри anti-HBc IgM. У більшості хворих ця стадія може завершуватися повним виздоровленням (елімінацією) або перейти в III стадію – інтеграції, в якій реплікація віrusу припиняється, але він повністю не зникає, а вбудовується в геном клітин печінки та продовжує синтезувати HBsAg.

ГС – це гостре або хронічне захворювання печінки, що викликається однонитковим РНК-вмісним вірусом сферичної форми розмірами біля 50 нм, геном якого найбільше відповідає геному флавовірусів, не приводить до формування захисного імунітету та є можливим багаторазове реінфікування. Епідемічний процес при ГС носить інтенсивний, але переважно прихований характер, що формується за рахунок малосимптомних, субклінічних форм гострого та хронічного ГС.

Шляхи передачі ГС поділяються на парентеральний та не парентеральний. Парентеральні шляхи передачі ГС вважають класичними та вивчені краще всього. Сюди відносять інфікування при переливанні зараженої консервованої крові та її продуктів, а також багаторазове використання ін'єкційних канюль. Підвищують ризик передачі віrusу процедури гемодіалізу, нанесення татувань, вживання наркотичних речовин, порушення цілісності шкіри при ін'єкціях. До непарентеральних шляхів передачі віrusа відносять статевий та перинатальний.

Роль статевих контактів у передачі ГС є незначною і складає біля 5%. У випадку інфікування статевим шляхом вірус частіше передається від чоловіка до жінки і рідше навпаки. Факторами ризику статевої передачі ГС є висока концентрація вірусу; травматичний секс; інфікування ВІЛ та інфекціями, що передаються статевим шляхом; ранній початок статевого життя; проживання у ендемічному районі по ГС. Перинатальний шлях передачі ГС є надзвичайно важливою проблемою практичної медицини. Дані літератури є неоднорідними і вказують різну частоту вертикальної передачі віrusу – від 0 до 90%.

Патогенез ГС недостатньо вивчений. Уже на ранньому етапі інфекції виявляються АТ проти протеїнів регіона Е1, Е2, ядра та NS3-NS4. Вони використовуються для діагностики ГС. Характерною особливістю HCV-інфекції є те, що в 20% випадків вона перебігає як ГГС, у 70-80%, як ХГС. З HCV-інфекцією пов'язують 40% цирозу печінки в термінальній стадії і 60%-80% гепатоцелюлярної карциноми. Потрапивши безпосередньо в кров, вірус проникає в гепатоцит, який і стає головним місцем його реплікації. У хворих на ГС вірусний АГ постійно виявляється в цитоплазмі гепатоцитів. Окрім гепатоцитів, HCV може вражати мононуклеари крові, де також можлива його реплікація. HCV постійно присутній у крові хворої людини. Визначено три різновиди віrusемії. Транзиторна віrusемія має місце при ГГС з видужанням, недовготривала – з подальшим видаленням віrusу з організму. Перsistуюча віrusемія спостерігається в усіх випадках ХГС і триває протягом усього терміну хвороби. Поворотня віrusемія спостерігається у хворих на початку захворювання з подальшим зникненням віrusу із крові, а потім через декілька місяців у крові хворого знову починає виявлятися РНК HCV. Інфікування HCV гепатоциту не призводить до інтеграції його геному в геном клітини, як це має місце при HBV-інфекції.

Пряма цитотоксична дія віrusу грає, скоріше всього, скромну роль в патогенезі ГС. Це підтверджується тим, що у багатьох хворих з віремією виявляються дуже незначні гістологічні зміни печінки. Одним з невирішених питань є існування залежності між кількістю РНК ГС в організмі та важкістю захворювання.

Особливістю інфекції ГС є значна генетична мінливість вірусів, яка зумовлена частою заміною нуклеотидів у вірусному геномі, існуванням, так званих, "quasispecies". Цей феномен, у свою чергу, зумовлює швидке відтворення віріонів зі зміненими антигенними характеристиками та неефективність гуморальної імунної відповіді, незважаючи на інтенсивну продукцію АТ, і значні труднощі при створенні специфічних вакцин для профілактики.

## КЛІНІКА ТА ДІАГНОСТИКА ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ

Для ГА характерною є циклічність захворювання:

- інкубаційний період триває від 7 до 50 днів (у середньому 21-28);
- продромальний триває більше 2 тижнів та характеризується загальнотоксичним синдромом, що проявляється диспептичним, грипоподібним, астеновегетативним та змішаним варіантами. Збільшується печінка та, іноді, селезінка, а їх пальпація стас болючою, підвищується температура тіла. Характерне підвищення трансаміназ (з переважанням АлАТ над АсАТ), тімолової проби;
- період розпалу, тривалістю 2-3 тж., характеризується іктеричністю шкіри та видимих слизових. Причому, з появою жовтяниці стан хворої значно покращується, внаслідок зменшення загальнотоксичних проявів. Характерним є потемніння сечі та підвищення у сироватці крові рівня прямого білірубіна;
- у період реконвалесценції поступово відбувається нормалізація клінічних та біохімічних ознак ГА.

Постановка діагноза при підозрі на ГА базується на клінічних ознаках, аналізі епіданамнезу, інформації про епідситуацію в регіоні та знанні особливостей епідемічного процесу ГА. Уточнення діагноза відбувається шляхом дослідження на АГ ГА (НА-Ag) у фекаліях (з'являються за 10-14 д. до появи жовтяниці та перших днів жовтяничного періоду), в інкубаційному періоді виявлення анти-ГА-IgM у сироватці (з'являються за 4-5 д. до виникнення симптомів захворювання та зникають через 6-8 міс.).

Відповідно клінічним проявам, неспецифічними є функціональні „печінкові” проби. Активність АлАТ та АсАТ у сироватці крові є найбільш чутливим

біохімічним тестом диференціації ВГ від інших захворювань з ураженням печінки. На користь ВГ свідчить збільшення активності АлАТ більш ніж у 20 разів при будь-якому методі дослідження, АсАТ – у 10 разів. Рівень ферментів екскреції, зокрема лужної фосфатази, підвищується дуже помірно. Типовим є підвищення концентрації сироваткового заліза при нормальному рівні міді. Концентрація білірубіна ж підвищується тільки через кілька днів після підвищення рівня трансаміназ.

*Клінічна картина ГВ* також зберігає циклічність розвитку:

- **інкубаційний період** – від 1 до 6 міс. При важких формах він скорочується, а при легких збільшується;
- **продромальний** або переджовтяничний період, від 1 до 4 тж., характерним є загальнотоксичний синдром, що реалізується диспептичним, артраптічним, астено-вегетативним та змішаним шляхом. Характерна гепатосиленомегалія, більш значно підвищується рівень індикаторних ферментів. Можливий розвиток і безжовтяничної форми, а також інапарантного варіанту, без клінічних проявів.
- **жовтяничний** - з появою жовтяниці (тривалість від 1 до 3 міс.) прояви загальноінтоксикаційного синдрому досягають максимального розвитку. Пониженим є рівень β-ліпопротеїду, протромбіновий індекс та сулемова проба. Тімолева проба не змінюється, характерна лейкопенія. Можливий розвиток гострої печінкової енцефалопатії та коми, що значно зменшує можливість благоприємного прогнозу не тільки для плода, але і для матері. Найбільш частою формою є самообмежуючийся ГВ, можливий також перехід в ХГ (6%) та розвиток безсимптомного ГВ, перsistуючого HBsAg-негативного ГВ та фульмінантної форми;
- **період реконвалесценції**, тривалістю від 2 до 12 міс., причому, нормалізація морфологічних змін у тканинах печінки відстає від нормалізації клініко-біохімічних та імунологічних показників. Більш ніж у 90% усіх хворих на ГВ функція печінки нормалізується протягом 4 міс., тільки у 6% цього не відбувається, з них у 3% гепатит переходить у ХГ. У частині хворих не вдається виявити у крові HBsAg. Можливі – виздоровлення, затяжна реконвалесценція, безсимптомне вірусоносіство, ХГ, а також розвиток цирозу та первинного раку печінки.

*Діагностика.* Згідно думки більшості клініцистів, в продромальну та клінічну стадії відрізнити ГВ від ГА без допомоги лабораторних досліджень не вдається. Але ми підтримуємо думку вітчизняних вчених, що твердять зворотнє. По-перше, саме ці два типи гепатитів на сьогодні достатньо вивчені, в усякому разі в клінічному аспекті; по-друге, саме ці гепатити суттєво відрізняються один від одного за клінічними та епідеміологічними (якщо вони відомі в даному конкретному випадку) ознаками; і, нарешті, практично недоцільно і економічно невигідно в кожному випадку жовтяниці для встановлення її походження призначати хворим дослідження крові на всі відомі серологічні маркери. ГА характеризується гострим початком захворювання, коротким переджовтяничним періодом, нерідко з виникненням грипоподібного варіанту, покращенням самопочуття хворих з появою жовтяниці і, в цілому, нетривалим та сприятливим перебігом хвороби в абсолютній більшості випадків. Початок захворювання при ГВ поступовий. З дня на день з'являються і збільшуються за інтенсивністю ознаки загальномукопінотичного синдрому – нездужання, слабкість, відчуття розбитості, зниження працездатності, нерідко головний біль, ломота в кістках і м'язах. З появою жовтяниці досягають максимального розвитку прояви інтоксикаційного синдрому.

Точна діагностика можлива лише за допомогою визначення серологічних маркерів: HBsAg – виявляється в крові, гепатоцитах, спермі, піхвовому секреті, цереброспінальній рідині, грудному молоці, слині та сечі за 1,5-2 міс. до перших клінічних проявів хвороба, протягом всього продромального та перших 2-3 тж. жовтяничного періоду, персистенція в крові більше 7-8 тж. періоду клінічної маніфестації вказує на можливість хронізації процесу; HBeAg – виявляється серологічними дослідженнями лише кільки днів або тижнів, персистенція протягом 3-4 тж. може вказувати на хронізацію процесу; HBcAg – виявляється за допомогою імунофлюоресценції в ядрах гепатоцитів; анти-HBs виявляється в сироватці хворих гострим ГВ в фазу реконвалесценції та свідчить про розвиток імунітету проти реінфекції; анти-HBc зберігаються, скоріше всього, протягом життя, вони є дуже чутливим маркером тільки-що перенесеного або початкового запалення; анти-HBе виявляється у сироватці пацієнтів після ГГВ, а також у сироватці хронічних безсимптомних носіїв; ДНК-полімераза не належить до рутинних методів

дослідження, але може бути маркером активної реплікації віруса; ВГВ-ДНК – даний метод набуває все більшого значення як маркер активної реплікації збудника. Найбільш чутливим методом виявлення АГ ГВ, зокрема поверхневого, є ПЛР з максимальним розведенням.

*Клінічна картина ГГС не відрізняється від ГГ іншої етіології. Найбільш характерні симптоми – це нудота, блівота, болі в правому підребер'ї, потемніння сечі та жовтяниця, що з'являються після інкубаційного періоду тривалістю 6-12 тж. Дані симптоми зустрічаються тільки у 20% хворих, що пояснює відносну рідкість діагноза ГГС. Клінічний перебіг ГГС найчастіше буває легким та триває від 6 до 12 тж. Легкий перебіг ГГ та рідкість фульмінантних форм захворювання вказують на те, що основна проблема даної патології полягає у хронізації процесу, яка коливається від 62 до 100%, що більш ніж у 15 разів переважає аналогічний показник при ГВ.*

В абсолютної більшості обстежених вагітних (98,8%) ГС-інфекція характеризується хронічним перебігом, у тому числі латентна форма ГС діагностується у 74 (89,1%) хворих, маніфестна у 8 (9,6%).

Особливістю перебігу ГВ і ГС у ВІЛ-інфікованих є майже повна відсутність маніфестних клініко-лабораторних ознак ГГВ і ГГС. До особливостей клінічної картини у хворих на ГВ, ГВ+ГС та ГС, які вживають наркотики, належить частий гострий початок хвороби (відповідно у 47,7%; 58,3% і 30,8% хворих), наявність у більшості пацієнтів короткого переджовтяничного періоду (середня тривалість періоду становила відповідно  $4,9\pm0,8$ ;  $4,2\pm0,6$  і  $4,9\pm1,6$  днів), підвищення температури тіла, як у переджовтяничному, так і в жовтяничному періоді (відповідно у 62,6%; 58,55%; 43,7% хворих), численних диспептичних розладів, а також значна гепатомегалія, яка зберігається і на момент виписки пацієнтів, значна гіперблірубінемія, високі показники тимолової проби, часті загострення хвороби. Ці ознаки корелюють із тривалістю вживання наркотиків. Абстиненція у наркозалежних хворих на ВГ серйозно погіршує перебіг недуги та може привести до розвитку печінкової енцефалопатії та смерті.

Якщо у анти-ГС-позитивного пацієнта при першому обстеженні виявляється нормальний рівень трансаміназ, це ще не означає, що він переніс ГГС без яких-

небудь наслідків. Періоди з нормальним рівнем ферментів в крові, обумовлені видом вірусу та станом імунітету, можуть тривати до кількох тижнів або місяців.

Не випадково ГС називають „лагідним вбивцею”, тому, що хронізація, цироз, гепатоцелюлярна карцинома виникає частіше, ніж при інших ВГ, а важкі та фульмінантні форми розвиваються рідше. У 35% – 40% хворих ХГС не вдається точно встановити шлях інфікування.

Особливістю ГС є дуже повільне прогресування захворювання: у більшості випадків ХГС формується через через 8-10 років після гострої фази, а цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома ще пізніше – через 1,5 та 2-2,5 десятиріччя відповідно. Якщо людина інфікується ГС у віці 20-30 р., то цироз печінки розвивається приблизно у кожного 5-го пацієнта, а при інфікуванні у віці старше 50 частота цирозу підвищується до 70%.

У випадку ХГС, при клінічному обстеженні виявляють гепато- та спленомегалію. Дуже рідко виявляється жовтяниця. Рівень трансаміназ значно коливається. Основними клінічними проявами у більшості досліджуваних хворих на ХГС є астенічний синдром.

*Діагностика.* Діагноз ГГС можна запідозрити при відповідних анамнестичних даних (наркоманія, проституція, можливі парентеральні шляхи передачі, лікування у відділеннях гемодіалізу та ін.) і виявленні помірного підвищення активності трансаміназ і позитивних результатів визначення анти-ГС.

Специфічна лабораторна діагностика ГС повинна базуватися на конкретній меті та завданнях. В залежності від цього дослідження може включати визначення сумарних АТ до вірусу (або анти-HCV IgG), інтегральну оцінку спектру АТ до окремих АГ HCV та АТ класу IgM, виявлення генетичних маркерів інфекції.

У хворих гострою фазою ГС РНК визначається через 2-4 тж., АТ до структурних білків вірусу – через 6-8 тж. Кількісний аналіз вмісту сор-білка не виявив різниці у майбутніх реконвалесцентів та осіб з ХГС. Практично у всіх пацієнтах, які виздоровіли від ГГС, пожиттєво наявні сор-АТ. У гострій фазі АТ до неструктурних білків визначаються пізніше, ніж до структурних білків.

Для діагностики ГС запропоновано велику кількість серологічних тестів. Це імуноферментні методи (ELISA), що містять ГС-АГ ядерного та неструктурного

генів, рекомбінантний імуноблоттест (RIBA), що підтверджує позитивні результати ELISA-тесту, та прямі методи виявлення ГС-специфічної РНК за допомогою зворотньої транскрипції та ПЛР. Кореляція між виявленням анти-HCV в ІФА та позитивними реакціями РНК HCV методом ПЛР складає біля 80%.

Перспективними для діагностики ГС та ГВ у вагітних є використання експрес-тестів, що використовуються для визначення АТ до HCV та HCV у крові, сироватці та плазмі.

## **ВПЛИВ ВІРУСНИХ ГЕПАТИТІВ НА ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, РОДІВ ПІСЛЯРОДОВОГО ПЕРІОДУ ТА РАННЬОГО НЕОНАТАЛЬНОГО ПЕРІОДУ НОВОНАРОДЖЕНИХ**

Виходячи з проведених нами досліджень, вплив ГГА на перебіг вагітності полягає в першу чергу в тому, що ризик передчасного переривання підвищується приблизно вдвічі, і він тим вищий, чим „багатший” у хворої акушерський анамнез, особливо у II-III триместрах вагітності. Вплив ГА на новонародженого проявляється у підвищенні захворюваності, особливо у недоношених; показники їх фізичного розвитку знижені у порівнянні з дітьми здорових роділь. Частина ж науковців дотримується думки про несуттєвість та навіть відсутність впливу ГГА на вагітність.

На думку багатьох науковців, яку підтримуємо і ми, поєднання вагітності та ГА призводить до підвищення ризику перинатальних втрат, складнішого перебігу пологів та післяполового періоду. Тим більше, що доведена особлива склонність вагітних до ВГ, а при наявності однакових умов для зараження вагітні хворіють на ВГ в 4,5-5 разів частіше, ніж невагітні.

Не дивлячись на відносно райдужну загальну картину, ГА є суттєвою причиною підвищення захворюваності та смертності. Згідно результатів власних досліджень, для реконвалесцентів ГА характерними є наступні ускладнення, що фіксуються достовірно частіше – вагітні частіше страждають ГРВІ; пологи цих жінок частіше супроводжуються раннім злиттям навколооплідних вод та перебігають на фоні більшої крововтрати і тривалості безводних проміжків, а звідси і довше перебування на лікарняному ліжку. Їхні новонароджені частіше є незрілими,

страждають на гіпорефлексію та мають нижчу оцінку за шкалою Апгар на 5 хв. життя.

Вагітність у жінок з ГА під час гестації достовірно частіше ускладнюється загрозою самовільного викидня; пологи у 2 рази частіше є швидкими та у 5 разів більше закінчуються інструментальною ревізією порожнини матки і протікають на тлі триваліших безводних проміжків та кровотрати, а звідси і тривалішого перебування у стаціонарі. Новонароджені, матері яких страждали ГА під час вагітності частіше народжуються у стані асфіксії та з переломами ключиць, у 10 разів частіше страждають гострими ішемічними ураженнями ЦНС та у 12% є недоношеними.

На відміну від ГА, ГВ є реальною загрозою для життя жінки, плода та новонародженого. Погіршення стану у другій половині вагітності може ускладнитися гострою печінковою недостатністю, енцефалопатією та комою, з високою летальністю (летальність поза вагітністю складає 0,4-2%, у вагітних у 3 рази вище).

Не дивлячись на те, що за останнє десятиріччя відбувається значне зниження захворюваності та смертності від ГВ та є реальною можливістю глобального контролю над ГВ у першій половині ХXI сторіччя, загроза важкого перебігу вагітності залишається. Полягає вона в першу чергу в тому, що багаторазово підвищується ризик передчасного переривання вагітності, яка в гострій стадії ГВ завжди веде до погіршення перебігу ВГ. Ранній токсикоз виникає у 35% жінок, прееклампсія – у 22% (але неважка). Передчасними є 38% пологів. Частота кровотеч не вивчена: одні науковці вказують як на характерне ускладнення, інші цього не спостерігали. Безсимптомні форми ГВ не проявляють суттевого несприятливого впливу на перебіг вагітності та пологів.

Характеризуючи морфологічні зміни в плацентах з точки зору ПН, можна констатувати, що при безсимптомному перебігу НВ-інфекції протягом до 6 міс., частота ХПН складає 47,6%, причому у всіх випадках реєструвалася компенсована її форма. При хронічному безсимптомному перебігу без виявлення маркерів реплікативної активності процесу, ХПН трапляється у 50,0%, причому у 43,3% відмічається її субкомпенсована форма і лише в 6,7% компенсована, при перебігу

патологічного процессу з ознаками реплікативної активності, частота патології є найвищою (81,8%).

Пологи в гострій стадії ГВ по кількості та структурі ускладнень практично мало відрізняються від пологів у здорових жінок. Це стосується порушень скоротливої діяльності матки, кровотеч під час пологів та ранньому післяродовому періоді. В гострій стадії ГВ завжди від внутрішньоутробної гіпоксії страждає плід, навантаження на нього збільшується під час пологів, особливо передчасних. У породіль часто виникають пізні післяродові кровотечі, їх ризик зберігається протягом 2-3 тж., тобто протягом гострої стадії ГВ. Ці кровотечі не бувають значними, але завжди важко піддаються консервативному лікуванню. Їхніою причиною є ендометрит.

Якщо ГВ розвивається в I триместрі вагітності, то ймовірність передачі збудника дитині є невисокою. При захворюванні у II триместрі ймовірність передачі сягає 6%, а в III триместрі ризик інфікування сягає 67%. Якщо ж захворювання спостерігається в III триместрі і вагітна стає не тільки HBsAg-позитивною, але і HBeAg-позитивною, то слід рахуватися майже із закономірним інфікуванням.

При аналізі основних показників гемостазу при ГВ визначена загальна тенденція до зниження агрегаційної активності тромбоцитів у міру важкості ГВ. Відзначено, що гіофункція тромбоцитів спостерігається переважно у вагітних із важкими формами. У результаті тривалого патологічного процесу і тривалої активності тромбоцитів відбувається їх „спустошення”, що спричинює значні зміни їх функціональної активності. Тому вагітність із гіофункцією тромбоцитів можна виділити в групу ризику можливості виникнення геморагічних ускладнень.

У вірусоносій ГВ, що перенесли в минулому ГГ, частота акушерських ускладнень (загрози викидня, гіпотонічних маткових кровотеч, передчасного злиття навколоплідних вод) така ж, як і в хворих ГВ. У жінок-носіїв HBsAg висока частота інфікування новонароджених.

Оцінка перебігу ХГВ під час вагітності є неоднозначною. Одні науковці зауважують на його низькій активності та рідкості загострень пов'язаних з вагітністю. Інші ж свідчать, що вагітність у цих жінок часто протікає з ускладненнями (56,7%) у вигляді: анемії, раннього та пізнього гестозу, загрози

невиношування (11,2%), загрози передчасних пологів (6%). Ускладнення в пологах проявляються у 46,3% роділь у вигляді: раннього злиття навколоплідних вод, слабості родової діяльності, ранньої післяродової кровотечі. Патологія у новонароджених: недоношеність (21%), перинатальна гіпотрофія (18,7%), перинатальна енцефалопатія та гіпоксія (22%).

Гіпоксія плоду, яка часто супроводжує вагітність на тлі хронічного гепатиту, є наслідком розвитку плацентарної недостатності, що зумовлено наявністю системних патологічних відхилень з боку мікроциркуляторного русла.

Для вагітності реконвалесцентів ГВ характерним є достовірно більший ризик загрози самовільного переривання та страждання ГРВІ. Згідно з власних досліджень, частота ПН у вагітних з ГВ у анамнезі склала 24,6%. По структурі ПН була розподілена наступним чином – компенсована форма склала 62%, субкомпенсована – 36% та декомпенсована – 2%.

Пологи реконвалесцентів ГВ частіше супроводжуються раннім злиттям навколоплідних вод та перебігають на тлі більшої тривалості безводних проміжків, обсягу кровотрати; породіллі довше перебувають у стаціонарі. Для їх новонароджених, характерним є зниження оцінки за шкалою Апгар на 5 хв. життя. При вивченні перинатальних наслідків розродження встановлена висока частота інtranatalної асфіксії (34%), у тому числі і важкого ступеня (6%) та затримки внутрішньоутробного розвитку плода (асиметрична форма), що склала 40,0%.

У жінок з вперше виявленою реплікативною активністю збудника ГВ під час гестації характерним є підвищений ризик переривання. Їхні пологи достовірно частіше є швидкими та передчасними, супроводжуються збільшенням тривалості безводних проміжків і обсягу крововтрати, у 8 разів частіше завершуються інструментальною ревізією порожнини матки (ІРПМ), а звідси і довше перебувають у стаціонарі. Ранній неонатальний період (РНП) малюків від жінок з активною реплікацією збудника ГВ перебігає на тлі частішого народження у стані асфіксії з кефалогематомами та гіпорефлексією, діти є достовірно частіше гіпотрофіками та у 16,3% недоношеними. Саме у цих жінок нами зареєстровані 2 випадки (4,7%) антенатальної загибелі плода на висоті гепатиту.

При вагітності ГС, як і ГА, особливого впливу на перебіг гестаційного процесу немає. Беручи до уваги, що ГС може бути пов'язаним з наркоманією, прогноз у вагітної в гострій стадії вкрай неблагоприємний. Однак таке поєдання зустрічається рідко.

З відсутністю впливу інфекційного процесу викликаного вірусом ГС на вагітність ми, разом з багатьма науковцями, погодитися не можемо. Так, німецькими вченими показано, що у позитивних анти-ВГС жінок частота передчасних пологів складає 29% (при 19% у контрольній групі), а частота кесаревого розтину сягла 42%, при 21% в популяції. У жінок носіїв ВГС спостерігається статистично достовірне збільшення кількості передеклампій та тривалості безводного проміжку.

У новонароджених від матерів з ХГС найбільш часто виявляється перинатальна енцефалопатія (25%) та внутрішньоутробна гіпоксія. У хворих на ХГС рівень АлАТ та ВГС-ДНК у сироватці крові протягом вагітності не є однаковим – рівень АлАТ понижується, а ВГС-ДНК підвищується у II та III триместрах вагітності. Зниження рівня АлАТ пов'язують з благоприємним, можливо імуномодульованим впливом, вагітності на некроз клітин печінки в анти-HCV позитивних жінок. Хоча через місяць після пологів у породіль спостерігається круте зростання рівня ГС-ДНК у сироватці крові та паралельно відбувається загострення гепатиту з 20-кратним підвищенням рівня амінотрансфераз. Нормалізація показників відбувається через 3 місяці після пологів. При дослідженні біопсій печінки у жінок до та після пологів виявлено, що некротично-запальні зміни присутні в 83,3% випадків та фіброз тканин печінки в 41,6%, проти 25,0% та 8,3% у невагітних пацієнток з ХГС, що свідчить про негативний вплив вагітності на перебіг хронічного ураження печінки, викликаного ХГС.

Згідно власних досліджень, для вагітних з ХГС характерним є підвищений ризик переривання, а кожна 4-та з них продовжує вживати наркотичні речовини. Роди у них частіше є передчасними, у 7 разів частіше протікають швидко, на фоні збільшення крововтрати та тривалішого перебування у стаціонарі. Новонароджені верифіковано частіше страждають гострим ішемічним ураженням ЦНС з гіпопрефлексією та периоральним ціанозом. При коінфекції HCV/ВІЛ для перебігу

вагітності характерним є більше число ХПН і анемій, кожна 5-та вживає наркотики. Їхні пологи частіше є передчасними, у 5 разів частіше швидкими та перебігають на фоні більшої тривалості безводних проміжків, обсягу кровотрати та тривалішого перебування у стаціонарі. Для РНП новонароджених, характерними ускладненнями є гіпорефлексія, периоральний ціаноз та недоношеність.

У жінок з вперше виявленою реплікативною активністю ГС під час вагітності, характерним є підвищений ризик переривання; їхні пологи частіше є передчасними та швидкими і у 7,5 разів частіше завершуються ПРПМ, а звідси зростання обсягу крововтрати та тривалості перебування у стаціонарі. Стосовно новонароджених від матерів з ГС, то майже половина з них народжується у стані асфіксії, а кожен п'ятий з них страждає гострим ішемічним ураженням ЦНС, у 25% вони є недоношеними.

Новонароджені від матерів з ХГС достовірно частіше народжуються у стані асфіксії I ст з гіпорефлексією та периоральним ціанозом, а також страждають ГІУ ЦНС. РНП малюків від матерів з коінфекцією HCV/ВІЛ верифіковано частіше народжуються недоношеними з периоральним ціанозом та гіпорефлексією.

### **ІНТЕГРАЛЬНА ОЦІНКА, ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ АКУШЕРСЬКИХ УСКЛАДНЕНИЙ**

Розробка та впровадження нових методів профілактики та лікування завжди супроводжується низкою питань, пов'язаних як з інтегральною оцінкою дії фармацевтичних препаратів (чи інших засобів) на головний патологічний процес, так і на супутні ускладнення. Дійсно, аналізуючи статистичні дані стосовно конкретних результатів лікувальних підходів завжди можна знайти значні позитивні зрушеннЯ, але також незначні чи навіть негативні виходи. Ще більш складні питання постають при співставленні дії різних препаратів (методів), особливо якщо відсутня кількісна оцінка важкості стану пацієнтів. Іншими словами, існує нагальна потреба в створенні відносно простого методу для порівняння лікувально-профілактичних засобів. Особливе значення може мати ця задача при впровадженні доказової медицини.

Нами для цього використаний  $t$  – критерій. Логічною основою його використання є те що кількісне значення данного критерію пропорційно відстані

між показниками, що слівствуються. З іншого боку врахування статистичної похибки дає можливість уникнути випадкових змін обраних показників.

Інтегральна оцінка впливу вірусних гепатитів на перебіг гестаційного процесу проводилася із застосуванням алгоритму, основаного на критерії Стьюдента в модифікації Амосова Н.М. з співавт. Система бальної оцінки здійснювалася на основі вивчення результатів перебігу вагітності, родів, післяродового періоду жінок, які страждали або страждають ВГ та РНП періоду їх новонароджених. Показники вираховувалися для кожної з груп дослідження окремо.

Із погляду математики задача полягала у зниженні розмірності вектора вимірів  $\bar{X}$  з "L" до розмірності M ( $M < L$ ). Суть його полягає у порівнянні частоти несприятливого результату в хворих за наявності досліджуваної ознаки ( $P_1$ ) із середньою частотою несприятливого результату в усіх хворих, обстежених за цим показником ( $P_0$ ). Відповідне математичне значення має такий вигляд:

$$t = \frac{P_1 - P_0}{\sqrt{\frac{P_1}{m_1} + \frac{P_0}{m_0}}},$$

де t – "вага" ознаки (у балах);  $m_1$  та  $m_0$  – середні похибки величин  $P_1$  і  $P_0$ .

Спочатку на основі експертного оцінювання вибирали надлишковий перелік ознак, що можуть мати значення під час оцінювання стану хвого. Групи пацієнтів підбирали з забезпеченням репрезентативності вибіркового дослідження.

Для інтегральної оцінки ефективності профілактики ускладнень виділяли і систематизували ускладнення гестаційного процесу, що є найбільш значущими на погляд акушера :

- під час вагітності – загроза самовільного викидня, загроза пізнього самовільного викидня, загроза передчасних родів, ранній токсикоз, гестаційний набряк, передеклампсія, пілонефрит, фетоплацентарна недостатність, анемія, гострі респіраторно-вірусні інфекції, наркоманія;
- під час пологів та післяродового періоду – передчасні роди, переношена вагітність, швидкі пологи, слабість родових сил, неефективність родозбудження, родозбудження, родопідсилення, дородове та раннє злиття навколоплідних вод, дефект плаценти та/або оболонок, ручна або

інструментальна ревізії порожнини матки, гіпотонія, гіпертермія, анемія, післяродовий ендометрит, лохіometра, багато- та маловідда, зелені або меконіальні навколооплідні води;

- стосовно стану плода та немовляти – антенатальна загибель, асфіксії, кефалогематоми, перелом ключиці, гостре ішемічне ураження ЦНС, гіпопрефлексія, синдром дихальних розладів, ціанози, внутрішньоутробна гіпотрофія, недоношеність, незрілість, гемолітична або кон'югаційна жовтяниці, абстинентний синдром та парез Ерба.

Після цього вирахувати параметр  $t$  для кожної ознаки. У подальшому враховували лише позитивні характеристики ознаки, які знаходили в діапазоні змін критерію  $t$  від мінімально достовірних ( $t \geq 1,96$ ), у випадку відсутності, або невеликій кількості таких, бралися до уваги прогностичні ознаки близькі до достовірних шляхом кластерного аналізу по типу найближчого сусіда.

Значення  $t$ -критерію ускладнень, що визначають протікання вагітності, родів, післяродового періоду для жінок-реконвалесцентів ГА та РНП їх новонароджених, відображені у табл.1:

**Таблиця 1.**  
**Значення  $t$ - критерію ускладнень, які визначають перебіг гестаційного процесу у реконвалесцентів ГА**

№ пор.	Ускладнення	Результат			Значення $t$ - критерію, бали
		Добрий осіб	Несприятливий осіб	%	
1	Гострі респіраторно-вірусні інфекції під час вагітності	84	16	16,0	2,84
2	Швидкі пологи	87	13	13,0	2,36
3	Піелонефрит	95	5	5,0	2,36
4	Раннє злиття навколооплідних вод	59	41	41,0	2,16
5	Перелом ключиці у новонароджених	93	7	7,0	1,76
6	Родопідсилення	88	12	12,0	1,46
7	Недоношеність	98	2	2,0	1,42
8	Гіпопрефлексія	68	32	32,0	1,42

Проведений аналіз гестаційного процесу у реконвалесцентів ГА засвідчив, що для них достовірними ( $p<0,05$ ) є гострі респіраторно-вірусні інфекції, швидкі пологи, піелонефрити під час вагітності та раннє злиття навколоплідних вод.

При дослідженні ускладнень для жінок, що страждали ГА під час вагітності, на перший план вийшли не ускладнення зі сторони вагітності, родівлі чи породіллі, а нозології, що характеризують стан новонароджених (табл.8.2):

**Таблиця 2.**

**Значення t- критерію ускладнень, які визначають перебіг гестаційного процесу у жінок з вперше виявленою реплікативною активністю ГА**

№ пор.	Ускладнення	Результат			Значення t-критерію, бали
		Добрий осіб	Несприятливий осіб	%	
1	Гіпорефлексія	23	27	54	2,84
2	Передчасні роди	44	6	12	2,50
3	Піелонефрит	45	5	10	2,27
4	Недоношеність	46	4	8	2,03
5	Зелені навколоплідні води	40	10	20	1,96
6	Ціаноз новонароджених	36	14	28	1,73

Отримані результати співпадають з літературними даними майже по всіх параметрах, окрім достовірного ( $p<0,05$ ) збільшення числа піелонефритів у жінок з вперше виявленою реплікативною активністю ГА під час вагітності. Зазначені у таблиці ускладнення цілком узгоджуються і між собою, так як висвітлюють патологічні стани (передчасні пологи та зелене забарвлення навколоплідних вод), що самі є чинниками подальших патологічних змін у новонароджених страждаючими ГГА під час гестації.

При обстеженні реконвалесцентів ГВ встановлені наступні значення t-критерію ускладнень, що визначають протікання вагітності, родів, післяродового періоду для цих жінок, а також РНП їх новонароджених (табл. 3.):

Таблиця 3.

**Значення t- критерію ускладнень, які визначають перебіг гестаційного процесу у реконвалесцентів ГВ**

№ пор.	Ускладнення	Результат			Значення t-критерію, бали
		Добрий осіб		Несприятливий осіб	
		осіб	%		
1	Швидкі роди	81	19	19	3,29
2	Недоношеність	93	7	7	2,69
3	Пілонефрит	93	7	7	2,69
4	Ціанози	70	30	30	2,62
5	Асфікії	72	28	28	2,60
6	Гострі респіраторно-вірусні інфекції під час вагітності	86	14	14	2,53
7	Раннє злиття навколоплодівих вод	63	37	37	1,78

Як і у випадку з ГГА, половина зазначених ускладнень характеризує стан новонароджених цих жінок. Впадає у вічі і підвищення достовірності ( $p<0,01$ ) частоти ускладнень на один рівень, зокрема, стосовно зростання кількості швидких пологів, що є найбільш типовим ускладненням пологів для роділь, які перенесли гострий ГВ до настання вагітності.

Значення t-критерію ускладнень, що визначають протікання вагітності, родів, післяродового періоду у жінок з вперше виявленою реплікативною активністю ГВ, а також РНП їх новонароджених, відображені у табл.4:

Таблиця 4.

**Значення t- критерію ускладнень, які визначають перебіг гестаційного процесу у жінок з вперше виявленою реплікативною активністю ГВ**

№ пор.	Ускладнення	Результат			Значення t-критерію, бали
		Добрий осіб		Несприятливий осіб	
		осіб	%		
1	Гіпоефлексія	24	19	44,1	2,92
2	Передчасні роди	37	6	13,9	2,50
3	Анемія в післяродовому періоді	28	15	34,9	2,40
4	Пілонефрит	38	5	11,6	2,28

Продовж. табл.4

5	Ціанози	29	14	32,6	2,22
6	Зелені навколоплідні води	33	10	23,3	2,13
7	Швидкі пологи	35	8	18,6	1,98

При вивченні ускладнень, які визначають ускладнення вагітності, родів, післяродового періоду та РНП новонароджених жінками з вперше виявленою реплікативною активністю збудника ГВ під час вагітності, впадає у вічі статистична достовірність ( $p<0,05$ ) усіх нозологій.

Наведені у табл.8.4. ускладнення узгоджуються і між собою, так як саме достовірне ( $p<0,05$ ) зростання числа передчасних та швидких пологів при зеленому забарвленні навколоплідних вод визначають зростання числа гіпорефлексій та ціанозів у новонароджених.

При інтегральній оцінці перебігу гестаційного процесу у вагітних, які є “здоровими” носіями австралійського антигена (без попереднього страждання гострим ГВ) встановлені наступні найвищі значення t-критерію аналізованих нами ускладнень (табл.5):

Таблиця 5.

Значення t-критерію ускладнень, які визначають перебіг гестаційного процесу у жінок, які є носіями поверхневого антигену ГВ

№ пор.	Ускладнення	Результат			Значення t-критерію, бали	
		Добрий осіб	Несприятливий осіб			
			%			
1	Зелені навколоплідні води	57	12	17,4	2,11	
2	Швидкі пологи	59	10	14,5	2,10	
3	Гіпорефлексія новонароджених	40	29	42,0	2,02	
4	Анемія	51	18	26,1	1,72	

Як видно з отриманих результатів, тільки 3 ускладнення отримали достовірну ( $p<0,05$ ) оцінку t-критерієм, а анемія була залучена шляхом кластерного аналізу по типу найближчого сусіда.

Значення t-критерію ускладнень, що визначають протікання вагітності, родів, післяродового періоду у жінок з вперше виявленою реплікативною активністю ГС, а також РНП іх новонароджених, є наступними (табл.6):

**Таблиця 6.**

**Значення t- критерію ускладнень, які визначають перебіг гестаційного процесу у жінок з вперше виявленою реплікативною активністю ГС**

№ пор.	Ускладнення	Результат			Значення t-критерію, бали
		Добрий осіб	Несприятливий осіб	%	
1	Зелене забарвлення навколо плідних вод	9	11	55	3,77
2	Асфіксії новонароджених	11	9	45	2,66
3	Гіпопрерфлексія	9	11	55	2,62
4	Ціанози	11	9	45	2,59
5	Передчасні роди	17	3	15	1,75
6	Недоношеність	17	3	15	1,75
7	Гостре ішемічне ураження ЦНС	16	4	20	1,73

Як видно з отриманих результатів, при вивченні нозологій, які визначають протікання гестаційного процесу у жінок з вперше виявленою реплікативною активністю ГС переважають патологічні стани з сторони плода (5 із 7 взятих цами до уваги). Слід зауважити, що останні 3 нозології залучені шляхом кластерного аналізу по типу найближчого сусіда.

У свою чергу, достовірно ( $p<0,05$ ) підвищений ризик досрокового переривання вагітності цілком узгоджується з отриманими результатами, що засвідчується значенням t-критерію передчасних родів.

При поєднанні ХГС у стадії мінімальної активності з ВІЛ-інфекцією у стадії генералізованої лімфаденопатії встановлені наступні значення t-критерію ускладнень, які визначають протікання гестаційного процесу (табл.7):

Таблиця 7.

**Значення t- критерію ускладнень, які визначають  
перебіг гестаційного процесу у жінок з ХГС та ВІЛ-інфекцією**

№ пор.	Ускладнення	Результат			Значення t-критерію, бали
		Добрий осіб	Несприятливий осіб	%	
1	Наркоманія	48	15	23,8	4,06
2	Ціанози	37	26	41,3	2,88
3	Зелені навколоплід-ні води	48	15	23,8	2,68
4	Недоношеність	57	6	9,5	2,50
5	Передчасні роди	58	5	7,9	2,27
6	Піелонефрит	58	5	7,9	2,27

Як і у випадку з ХГС, при коінфекції ХГС та ВІЛ на перше місце серед ускладнень гестаційного процесу виходить патологічна залежність від наркотичних препаратів - 4,06 ( $p<0,001$ ).

Аналіз перебігу вагітності, родів, післяродового періоду та РНП новонароджених від матерів з поєднанням ХГС/ВІЛ засвідчив, що пологи у цих жінок достовірно ( $p<0,05$ ) частіше є передчасними, супроводжуються зеленим забарвленням навколоплідних вод, а їхні новонароджені, відповідно, частіше є недоношеними та страждають ціанозами.

Значення t-критерію ускладнень, які визначають протікання вагітності, родів, післяродового періоду у жінок з поєднанням ВГ та сифілісу, а також у їх РНП їх новонароджених, є наступними (табл.8.):

Таблиця 8.

**Значення t-критерію ускладнень,  
які визначають  
перебіг гестаційного процесу у жінок  
з поєднанням вірусного гепатиту та сифілісу**

№ пор.	Ускладнення	Результат			Значення t-критерію, бали
		Добрий осіб	Несприятливий осіб	%	
1	Піелонефрит	98	2	2,0	1.75

Продовж. табл. 8

2	Гострі респіраторно-вірусні інфекції під час вагітності	91	9	9,0	1,64
3	Гіпоефлексія	66	34	34,0	1,62
4	Зелені навколоплідні води	90	10	10,0	1,44
5	Недоношеність новонароджених	98	2	2,0	1,42

Як свідчать результати досліджень, що висвітлені у табл. 8, значення факторів, які визначають акушерські ускладнення перебігу вагітності, родів, післяродового періоду та раннього неонатального періоду їх новонароджених у жінок з поєднанням вірусного гепатиту та сифілісу не є статистично достовірними ( $p>0,05$ ), а залучені шляхом кластерного аналізу по типу найближчого сусіда. Але все ж можуть вказати на можливі ускладнення гестаційного періоду.

Як і в попередніх групах дослідження, одним з найвагоміших ускладнень є виникнення у жінок з поєднанням ВГ та сифілісу під час вагітності піелонефриту. Значне місце займають також нозології, що характеризують ускладнення в новонароджених цими матерями протягом раннього неонатального періоду.

Значення t-критерію ускладнень, які визначають перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та раннього неонатального періоду новонароджених від матерів з ХГС у стадії біохімічної активності відображене у вигляді табл.9:

Таблиця 9.

**Значення t-критерію ускладнень, які визначають перебіг гестаційного процесу у жінок з хронічним гепатитом С під час вагітності**

№ пор.	Ускладнення	Результат			Значення t-критерію, бали
		Добрий осіб	Несприятливий осіб	%	
1	Наркоманія	49	15	23,4	4,06
2	Ціанози	39	25	39,1	2,75
3	Піелонефрит	58	6	9,4	2,50
4	Недоношеність	59	5	7,8	2,27
5	Передчасні роди	59	5	7,8	2,27
6	Гостре ішемічне ураження ЦНС	57	7	10,9	1,98
7	Швидкі роди	55	9	14,1	1,96

Найбільш вагомим ускладненням для вагітних з ХГС є наркоманія, що підтверджується найвищою бальною оцінкою – 4,06 ( $p<0,001$ ). Цей факт дозволяє нам не погодитися з тезою про рідкість поєднання запального процесу печінки, викликаного збудником ГС та наркоманії – майже кожна четверта вагітна страждала на патологічну залежність. Зберігається як підвищений ризик самовільного переривання (передчасні та швидкі роди), так і наявні ускладнення зі сторони новонародженого протягом РНП.

При використанні у жінок з ХГС у стадії біохімічної активності протягом вагітності протефлазиду, нам вдалося знизити понизити факторіальну значимість низки ускладнень – ціанозів новонароджених (з 2,75 до 1,86), пілонефриту (з 2,50 до 2,27), недоношеності малюків (з 2,27 до 1,42), передчасних пологів (з 2,27 до 1,42), гострих ішемічних уражень ЦНС (з 1,98 до 0,67) та швидких родів (з 1,96 до 0,67).

Отже, найбільш небезпечними серед ускладнень гестаційного процесу, є поєднання гепатиту з ВІЛ-інфекцією. Крім того, не тільки у випадку з реконвалесцентами ГВ ускладнення гестаційного процесу є подібними до ускладнень у вагітних, що страждали ГГВ під час гестації, а й у випадку з реконвалесцентами ГА та перехворівшими ГГА під час вагітності, дане твердження є також вірним. Використання протефлазиду з метою профілактики акушерських ускладнень під час вагітності, дозволяє суттєво понизити інтегральну оцінку важкості гестаційного процесу.

Використання фармпрепаратів під час гестації завжди проходить з урахуванням можливої тератогенної дії, саме тому препарати, що використовуються для специфічної терапії ВГ поза вагітності, в умовах гестації використані бути не можуть. Вибір протефлазиду обумовлений відсутністю тератогенної дії, доведеною ефективністю при лікування ВГ та доступністю у ціновому визначенні для населення країни.

Згідно наказу МОЗ України № 620 від 29.12.03, лікування ВГ під час вагітності проводиться в умовах обсерваційного акушерського відділення

профільним спеціалістом. У першу чергу, терапія скерована на збереження вагітності та підтримання плода. Для цього використовується дістотерапія, вітамінотерапія, патогенетична та симптоматична терапія, гепатопротектори, мембраностабілізатори, інфузійна та дезінтоксикаційна терапія в умовах акушерського стаціонару (наказ МОЗ України за № 503 від 28.12.02 „Про удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні” та наказ МОЗ України №676 від 31.12.2004 „Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги”).

З метою запобігання акушерських ускладнень у вагітних з гепатитами до базової терапії згідно вказаних директивних документів МОЗ необхідно отримувати новий вітчизняний фармакологічний препарат „Протефлазид”, розробником та виробником якого є фірма „Екофарм”. Лікарська форма препарату – рідкий спиртовий екстракт, отриманий з диких злакових культур *Deschampsia L.* та *Calamagrostis epigeios L.* Основними біологічно активними речовинами є флавоноїди подібні кверцетину (рутину), основу молекули яких складає флавоновий кисневмісний гетероцикл. Дослідження, проведені в науково-виробничій компанії «Екофарм» та в інститутах НАН України (експериментальної патології, онкології і радіобіології; мікробіології та вірусології, інфекційних захворювань) виявили наступні фармакодинамічні характеристики препарату:

1. Антивірусна дія:

- внаслідок блокування вірусспецифічних ферментів тимідінкінази, ДНК-полімерази та зворотної транскриптази у вірусінфікованих клітинах, що призводить до зниження здатності або повному блокуванню реплікації вірусних білків та, як наслідок, унеможливлює розмноження вірусів;

2. Імунокоригуюча дія:

- збільшення продукції ендогенних α- та γ-інтерферонів до фізіологічно та генетично обумовленого рівня окремого організму;
- стимулює неспецифічну резистентність організму – підвищуючи захоплюючу, поглинаючу та перетравлюючу здатність макрофагів;

- апоптозомодельююча дія – прискорює входження вірусінфікованих клітин у стадію апоптозу, що сприяє більш швидкій елімінації уражених клітин з організму;

3. Дія на системи та організм у цілому:

- перебропротективна – нормалізує процеси збудження та гальмування у ЦНС, підвищує інтелектуальну та фізичну працевдатність;
- антиоксидантна – підвищує стійкість клітин та тканин до вільно-радикального стресу;
- детоксикаційна – часткова інактивація алкоголю та його альдегідов, наркотичних речовин, ендогенного аміаку та аміаквмісних речовин.

Дія препарату на перебіг ВГ досліджувалася у відділенні ВГ клініки Інституту епідеміології та інфекційних хвороб АМНУ ім. Л.В. Громашевського. Окрім високої терапевтичної ефективності при лікуванні гепатитів В та С, засвідчена безпечності та доступність препарату (найдешевший курс лікування (Вовк А.Д., Матяш В.І. Рекомендації препарату протефлазид при лікуванні вірусних гепатитів: - К.: ЕКОФАРМ. – 2004. -15 с.).

Нами рекомендовані наступні схеми застосування препарату:

- для лікування вперше виявленої реплікативної активності ГВ та ГС – 5 крапель 3 рази на день протягом 3-х днів, а далі 10 крапель 3 рази на день до закінчення стандартного флакону. При легкому перебігу ВГ може бути використаний як монотерапія;
- для профілактики акушерських ускладнень у реконвалесцентів ГВ – з 12 тж. гестації – 5 крапель 3 рази на день протягом 3-х днів, а далі 10 крапель 3 рази на день до закінчення флакону, а другий флакон препарату призначають у 36 тж. вагітності за схемою – 10 крапель 3 рази на день;
- для попередження ускладнень у вагітних з ХГС – з 12 тж. вагітності по 5 крапель 3 рази на день протягом 2-х днів, а далі 10 крапель 3 рази на день протягом 23 днів, у другий флакон за схемою 10 крапель тричі на день з 36 тж. вагітності; при коінфекції з ВІЛ застосовувалася аналогічна схема.

З метою вдосконалення методів корекції плацентарної недостатності у вагітних, які є реконвалесцентами ГВ, відповідна базова терапія ПН була доповнена окрім протефлазиду ще й фармакологічним препаратом „Вобензим” (виробник „Мукос Фарма”).

Препарат вобензим обрано у зв’язку з тим, що застосування поліензимного засобу дозволяє одночасно впливати на ряд фізіологічних процесів, а не тільки на певний орган. Поряд із протизапальною, протинабряковою, імуномодуючою та антитоксичною дією йому властивий виражений мембраностабілізуючий ефекти, а також здатність при гіперкоагуляційних станах до відновлення динамічної рівноваги між згортуючою та антизгортуючою системами крові, що у свою чергу зумовлює відновлення адекватного рівня перфузії у судинах мікроциркуляторного русла та ліквідацію тканинної гіпоксії.

Запропонована методика включає застосування окрім загальноприйнятих фармакологічних препаратів поєднане вживання протефлазиду та вобензиму курсами у 20-22, 28-30 та 38-40 тижнів вагітності. Тривалість лікування складає чотири тижні при субкомпенсованій формі ПН та три при компенсованій формі. Протефлазид застосовується за наступною схемою – перший тиждень 5 крапель тричі на день, другий та третій тиждень по 10 крапель тричі на день та четвертий тиждень по 8 крапель тричі на день. Вобензим призначався по 5 таблеток тричі на день.

### **АКУШЕРСЬКА ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ВАГІТНИХ З ГЕПАТИТАМИ**

Якщо під час гострої стадії ГА не вдається попередити розвитку РД, то (Шехтман М.М., 2003 р.):

1. Роди в гострій стадії ГА не загрожують роділлі якими-небудь ускладненнями, пов’язаними з ВГ.
2. Під час пологів у гострій стадії ГА плід завжди знаходиться у стані гіпоксії, яка більш виражена, чим глибша недоношеність плода.
3. При веденні пологів у гострій стадії ГА треба мати на увазі в першу чергу стан плода і незалежно від терміну вагітності їх потрібно вести як передчасні.

4. ГА у всіх стадіях захворювання не є протипоказанням для розрอดження шляхом кесаревого розтину (згідно чітким акушерським показам), але перевагу слід надати розродженню через природні родові шляхи.

5. Якщо пологи відбулися, це підвищує ризик післяродових запальних процесів у породіль та ризик постнатальної захворюваності у новонародженого.

В цілому, стосовно необхідності переривання вагітності у хворих на гострий ВГ, не тільки ГГВ, доцільно дотримуватись загальноприйнятої тактики – страждання на ГГ легкого та середнього ступеня важкості у I-му триместрі та будь-якої важкості і етіології в II, не є показом для переривання вагітності. Ми можемо тільки рекомендувати переривання після перенесеного важкого гепатиту в I триместрі. При бажанні жінки зберегти вагітність, медичні працівники повинні прикласти максимум зусиль для продовження гестації та дбайливого розродження в майбутньому, так як дослідження свідчать про те, що ймовірність виникнення вроджених аномалій розвитку плода не вище, ніж у здорової вагітності.

Дії акушера в гострій стадії ГС у вагітності такі ж, як і при важкій формі ГВ: попередження переривання вагітності, ведення пологів у любому терміні вагітності як передчасні, профілактика та лікування післяпологових ускладнень.

## ВИСНОВКИ

Під час вагітності у жінок, які хворі або хворіють ВГ, використання протефлазиду у комплексній терапії обумовлює стійку тенденцію до зниження загроз переривання. Частота передчасних пологів у цих жінок скоротилося у 4 рази, а число швидких родів у 1,4 рази. Тривалість безводних проміжків зменшилася на 41 хвилину в середньому, а крововтрата на 20,25 мл. у середньому, що дозволило зменшити тривалість перебування на лікарняному ліжку. Новонароджені від матерів, у яких профілактика та лікування акушерських ускладнень була проведена протефлазидом вдвічі рідше народжувалися у стані асфіксії та у 2,5 рази менше гострим ішемічним ураженням центральної нервової системи.

Поєднане використання протефлазиду та вобензimu на тлі відповідної корекції ПН у вагітних, які є реконвалесцентами ГВ дозволяє відновити адекватні рівні материнського та плодового кровотоку, провести корекцію порушень

гормонопродукуючої функції плаценти, а також максимально наблизити частоту акушерських ускладнень до їх числа у соматично здорових жінок.

Запропоновані методичні рекомендації будуть сприяти вирішенню зазначеніх питань та допоможуть акушерам-гінекологам та інфекціоністам не тільки констатувати наявні ускладнення в перинатальному періоді, а й попередити їх розвиток. Видаються вперше. Рекомендації побудовані на власному досвіді авторів, результатів проведених досліджень та узагальненні світового наукового досвіду з проблеми поєднання вірусних гепатитів А, В і С та гестації.

#### **Перелік рекомендованої літератури**

1. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби: В 3 т. – К.: Здоров'я, 2000 – Т. 1 – С. 601-667.
2. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных: Руководство для врачей. – М.: Триада-Х, 2004. – 143 с.
3. Игнатова Т.М. Хронические заболевания печени у беременных // Терапевтический архив. – 2002. – № 10. – С. 62-64.
4. Інформаційні технології в охороні здоров'я і практичній медицині: У 10 кн. Кн. 5. Оброблення клінічних експериментальних даних у медицині: Навч. Посіб. / О.П. Мінцер, Ю.В. Вороненко, В.В. Власов. – К.: Вища шк., 2003. – 350 с.
5. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита: Пер. С нем. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 424 с.
6. Рандюк В.О., Давиденко І.С. Вплив безсимптомних форм НВ-вірусної інфекції на морфологічний стан плаценти // Інфекційні хвороби. – 2004. – № 2. – С. 17-21.
7. Харченко Н.В., Порохницький В.І., Гопольницький В.С. Вірусні гепатити – К.: Фенікс, 2002. – 296 с.
8. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: Триада, 2003. – 816 с.