

УДК 618.33/.36-008.6:616.36-002:616.9

Ю.М. Запопадна

## Функціональний стан фетоплацентарного комплексу у вагітних із HCV-інфекцією

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ

Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2023. 3(95): 35-42; doi 10.15574/PP.2023.95.35

**For citation:** Запопадна ЮМ. (2023). Functional state of the fetoplacental complex in pregnant women with HCV infection. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 3(95): 35-42. doi: 10.15574/PP.2023.95.35.**Мета** — вивчити функціональний стан фетоплацентарного комплексу (ФПК) протягом вагітності в жінок із вірусним гепатитом С (HCV-інфекцією).**Матеріали та методи.** Проведено проспективний клініко-статистичний аналіз функціонального стану ФПК протягом вагітності в 40 жінок (основна група, ОГ) із HCV-інфекцією на базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини за період 2020–2021 рр. Контрольну групу (КГ) становили 50 здорових вагітних жінок. Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 8.0».**Результати.** Гормональний стан ФПК у вагітних ОГ, починаючи з 18-го тижня, характеризувався достовірним зниженням секреції прогестерону (ПГ) ( $159,3 \pm 14,6$  нмоль/л в ОГ проти  $205,4 \pm 4,8$  нмоль/л у КГ;  $p < 0,05$ ) і хоріонічного гонадотропіну людини ( $39,2 \pm 4,6$  мМЕ/мл проти  $52,8 \pm 5,3$  мМЕ/мл, відповідно). У жінок ОГ з 18-го тижня вагітності рівень естрадіолу (Е2) був достовірно нижчим ( $26,3 \pm 2,7$  нмоль/л), ніж у жінок КГ ( $33,7 \pm 1,4$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ). Синхронне зниження рівня ПГ та Е2 спостерігалось за загрози переривання вагітності на тлі кров'янистих виділень, що засвідчило клінічні прояви плацентарної дисфункції (ПД). У вагітних ОГ рівень плацентарного лактогену (ПЛ) на 18-му тижні був практично однаковим ( $80,9 \pm 13,2$  нмоль/л) порівняно з вагітними КГ ( $79,5 \pm 7,1$  нмоль/л;  $p > 0,05$ ). З 29-го тижня рівень Е2 у вагітних ОГ достовірно відрізнявся від такого в жінок КГ ( $25,6 \pm 1,3$  нмоль/л проти  $51,2 \pm 0,7$  нмоль/л, відповідно;  $p < 0,05$ ). Найбільш виражений характер мала різниця рівня естріолу (Е3) і кортизолу (Кр) у сироватці крові вагітних ОГ відносно КГ, що виявлялося зниженням рівня Е3 (до  $86,4 \pm 5,2$  нмоль/л проти  $98,4 \pm 2,6$  нмоль/л, відповідно;  $p < 0,05$ ) на тлі одночасного збільшення вмісту Кр (до  $751,1 \pm 18,6$  нмоль/л проти  $625,6 \pm 18,4$  нмоль/л, відповідно;  $p < 0,05$ ). Ендокринологічні порушення також змінилися і перед розродженням (39–40 тижнів): зменшився рівень Е2 (до  $45,4 \pm 1,9$  нмоль/л в ОГ проти  $65,3 \pm 0,6$  нмоль/л у КГ;  $p < 0,05$ ), Е3 (до  $28,3 \pm 2,0$  нмоль/л проти  $57,8 \pm 1,8$  нмоль/л, відповідно;  $p < 0,01$ ), ПГ (до  $499,4 \pm 11,6$  нмоль/л проти  $604,2 \pm 16,3$  нмоль/л, відповідно;  $p < 0,05$ ) і ПЛ (до  $201,4 \pm 12,4$  нмоль/л проти  $263,4 \pm 18,8$  нмоль/л, відповідно;  $p < 0,05$ ) і збільшився вміст Кр (до  $812,4 \pm 16,7$  нмоль/л проти  $651,6 \pm 14,6$  нмоль/л, відповідно;  $p < 0,01$ ).**Висновки.** Функціональний стан ФПК у вагітних із HCV-інфекцією напередодні розродження характеризується високим рівнем передчасного дозрівання плаценти, змінами об'єму навколоплодових вод, за рахунок чого з'являються суттєві гемодинамічні та ендокринологічні субкомпенсовані порушення, у деяких випадках мають декомпенсований характер, що спричиняє порушення з боку функціонального стану плода та високу частоту розвитку синдрому затримки росту плода в цій групі жінок.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** HCV-інфекція, перебіг вагітності, функціональний стан плаценти, гормони плаценти, ультразвукове дослідження плаценти.

### Functional state of the fetoplacental complex in pregnant women with HCV infection

Yu.M. Zapopadna

Shupyk National University of Health of Ukraine, Kyiv

**Purpose** — to study the functional state of the fetoplacental complex (FPC) during pregnancy in women with hepatitis C virus (HCV infection).**Materials and methods.** A prospective clinical and statistical analysis of the functional state of the FP during pregnancy in 40 women (main group, MG) with HCV infection was conducted on the basis of the Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine for the period 2020–2021. The control group (CG) consisted of 50 healthy pregnant women. Statistical processing of research results was carried out using standard programs Microsoft Excel 5.0 and Statistica 8.0.**Results.** The hormonal status of FPC in MG of pregnant women, starting from the 18<sup>th</sup> week, was characterised by a significant decrease in the secretion of progesterone (PG) ( $159.3 \pm 14.6$  nmol/l in MG versus  $205.4 \pm 4.8$  nmol/l in CG;  $p < 0.05$ ) and human chorionic gonadotropin ( $39.2 \pm 4.6$  mIU/mL versus  $52.8 \pm 5.3$  mIU/mL, respectively). Estradiol (E2) levels in MG of pregnant women from the 18<sup>th</sup> week of pregnancy were significantly lower ( $26.3 \pm 2.7$  nmol/l) than in CG of pregnant women ( $33.7 \pm 1.4$  nmol/l,  $p < 0.05$ ). A synchronous decrease in the level of PG and E2 was observed in the case of threatened abortion against the background of bloody discharge, which indicated clinical manifestations of placental dysfunction (PD). In MG of pregnant women, the level of placental lactogen (PL) at week 18 was almost the same ( $80.9 \pm 13.2$  nmol/l) compared to CG of pregnant women ( $79.5 \pm 7.1$  nmol/l;  $p > 0.05$ ). From the 29<sup>th</sup> week, the level of E2 in MG of pregnant women is significantly different from CG ( $25.6 \pm 1.3$  nmol/l in MG versus  $51.2 \pm 0.7$  nmol/l in CG;  $p < 0.05$ ). The most pronounced difference was the level of estriol (E3) and cortisol (Cr) in blood serum relative to CG in MG of pregnant women, which was manifested by a decrease in the level of E3 (up to  $86.4 \pm 5.2$  nmol/l in MG versus  $98.4 \pm 2.6$  nmol/l in CG;  $p < 0.05$ ) against the background of a simultaneous increase in Cr content (up to  $751.1 \pm 18.6$  nmol/l in MG versus  $625.6 \pm 18.4$  nmol/l in CG;  $p < 0.05$ ). Endocrinological disorders also changed before delivery (39–40 weeks): the E2 level decreased (to  $45.4 \pm 1.9$  nmol/l in MG versus  $65.3 \pm 0.6$  nmol/l in CG;  $p < 0.05$ ), E3 (up to  $28.3 \pm 2.0$  nmol/l versus  $57.8 \pm 1.8$  nmol/l, respectively;  $p < 0.01$ ), PG (up to  $499.4 \pm 11.6$  nmol/l versus  $604.2 \pm 16.3$  nmol/l, respectively;  $p < 0.05$ ) and PL (up to  $201.4 \pm 12.4$  nmol/l versus  $263.4 \pm 18.8$  nmol/l, respectively;  $p < 0.05$ ) and the Cr content increased (up to  $812.4 \pm 16.7$  nmol/l versus  $651.6 \pm 14.6$  nmol/l, respectively;  $p < 0.01$ ).**Conclusions.** The functional state of the FPC in pregnant women with HCV infection, on the eve of delivery, is characterized by a high level of premature maturation of the placenta, changes in the volume of amniotic fluid, due to which significant hemodynamic and endocrinological subcompensated disorders appear, but in some cases they are decompensated, which causes disorders from the functional state of the fetus and the high frequency of development of fetal growth retardation syndrome in this group of women.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the institution mentioned in the paper. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

**Keywords:** HCV infection, course of pregnancy, functional state of the placenta, hormones of the placenta, ultrasound examination of the placenta.

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**В**ірусний гепатит С (HCV-інфекція) становить актуальну проблему охорони здоров'я у зв'язку з її поширеністю в популяції, високою частотою формування цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми, розвитком запалених проявів, що становлять складнощі в діагностуванні захворювання та його лікуванні [1,11,17–19].

Поширеність HCV-інфекції серед жінок репродуктивного віку в більшості західних країн варіюється в межах від 0,5% до 4,8% [14,19]. Хронічний гепатит С з мінімальним або слабким ступенем активності практично не впливає на перебіг вагітності. Ризик її невиношування, ускладнень у процесі вагітності та пологів, вроджених аномалій плода та інших несприятливих результатів не перевищує такого у вагітних без хронічного гепатиту. Однак наявність у вагітної хронічного вірусного гепатиту високого ступеня запальної активності та/або холестазу, особливо цирозу печінки у фазі декомпенсації, а також інших обтяжливих факторів призводять до розвитку прееклампсії, екскреторного гепатозу, невиношування вагітності та життєво небезпечних ускладнень під час пологів [2,3,6]. Деякі дослідження схиляють до висновку про відсутність їхнього негативного впливу на внутрішньоутробне інфікування внаслідок підвищення рівня вірусемії в III триместрі гестаційного періоду та зростаючий ризик інфікування дитини під час пологів [3,7].

Інші джерела свідчать, що серед жінок із реплікативними формами HCV-інфекції у 2,8% випадків із високим вірусним навантаженням, помірним ступенем активності гепатиту відбувся викидень на 18-му тижні гестації. Наступна вагітність через 2 роки, що перебігала на тлі терапії, з мінімальними показниками цитолізу та помірним вірусним навантаженням у III триместрі закінчилася народженням здорової неінфікованої дитини [2,8,15].

Існують підтвердження про несприятливий вплив HCV-інфекції на структуру і функції плаценти. У вагітних, крім патологічного процесу в гепатобіліарній системі, відзначаються порушення функції плаценти, зокрема її патологія, зумовлена морфологічними і функціональними змінами (порушенням мікроциркуляції та згортальної системи крові). Унаслідок порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів плаценти частими ускладненнями вагітності та пологів у HCV-інфікованих жінок є ранні

гестози, загроза переривання, внутрішньоутробна гіпоксія плода, самовільні викидні в різні терміни гестації, передчасні пологи, первинна слабкість пологової діяльності, анемія вагітних, синдром затримки розвитку та гіпотрофія плода [4–6,9,11,16].

Плацента є найважливішим органом під час вагітності для надійного внутрішньоутробного росту та розвитку плода, і не секрет, що провідним чинником ризику перинатальної захворюваності та смертності є плацентарна недостатність (ПН) [12]. Встановлення особливостей впливу різних факторів на розвиток ПН дає змогу науково прогнозувати її розвиток і формувати групи вагітних із ризиком розвитку ПН на ранніх термінах гестації. Ряд науковців показує, що HCV-інфекція може інфікувати трофобласти, культивовані *in vitro*, і різко змінювати ультраранню структуру клітин, а це може призвести до плацентарної недостатності [10,12,20].

Раннє виявлення маркерів і створення моделей прогнозування, що асоціюються з функціональною недостатністю фетоплацентарного комплексу (ФПК) і ускладненнями індукованої вагітності, дають змогу їх вчасно діагностувати і провести своєчасну коригувальну терапію. Ультразвукові, доплерометричні та біохімічні показники в поєднанні з даними акушерсько-гінекологічного анамнезу, соматичного статусу і перебігу вагітності дають змогу прогнозувати ризик розвитку ПН на ранніх термінах гестації [10].

Результати аналізу літератури доводять, що сучасною тенденцією є не стільки вміння своєчасно виявляти порушення перебігу вагітності, скільки можливість передбачати їхнє виникнення, розробляти і впроваджувати високоефективні превентивні технології, спираючись на розуміння патогенетичних механізмів формування ймовірних несприятливих наслідків для плода.

**Мета** дослідження – вивчити функціональний стан ФПК протягом вагітності на тлі HCV-інфекції.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективний клініко-статистичний аналіз функціонального стану ФПК протягом вагітності в 40 жінок (основна група, ОГ) із HCV-інфекцією на базі КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» за період 2020–2021 рр. Контрольну групу (КГ) становили 50 здорових вагітних

Таблиця 1

## Фетометричні показники в II триместрі вагітності в обстежених жінок (мм, М±m)

Показник	Група вагітних				p
	КГ (n=50)		ОГ (n=40)		
	абс.	±m	абс.	±m	
Біпаріетальний розмір (мм)	53,12	1,39	51,00	1,24	>0,05
Об'єм живота (мм)	163,84	4,79	159,68	2,69	>0,05
Стегнова кістка (мм)	36,08	1,07	34,54	0,74	>0,05

жінок. Оцінено функціональний стан плаценти за результатами ультразвукового та гормонального дослідження.

Методи оцінювання функціонального стану системи «мати–плацента–плід»: гормонсинтезуючу функцію ФПК оцінено за дослідженням рівня ключових регуляторних гормонів цієї системи – естрадіолу (Е2), естріолу (Е3), кортизолу (Кр), плацентарного лактогену (ПЛ), прогестерону (ПГ), а також хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ).

Ехографічні та доплерометричні дослідження виконано з використанням ультразвукових апаратів «sonoDIAGNOST-360» фірми «Philips» (Нідерланди) та «Aloka SSD-2000» (Японія). У II–III триместрах вагітності за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) визначено похідні фетометричні показники: біпаріетальний розмір (БПР) голівки, враховано товщину і локалізацію плаценти, кількість навколоплодових вод, особливу увагу приділено ступеню зрілості плаценти. Доплерометрію матково–плацентарно–плодового кровообігу (МППК) виконано з 28 тижнів, підраховано такі показники: систоло-діастолічне відношення кривих швидкості кровотоку (СДВ КШК) в артерії пуповини (АП), маткових артеріях (МА), середньо-мозковій артерії (СМА) плода та індекс резистентності (ІР).

Статистичну обробку результатів досліджень проведено з використанням стандартних програм «Microsoft Excel 5.0» і «Statistica 8.0» [13].

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення дослідження отримано інформовану згоду жінок.

### Результати дослідження та їх обговорення

Показники функціонального стану плода вивчено в динаміці у першій (11–12 і 18–20 тижнів) та другій (29–32 та 38–40 тижнів) поло-

вині вагітності. Ці терміни визначено у зв'язку з особливостями функціонального стану ФПК у цей період вагітності. Для цього використано найінформативніші методи оцінювання функціонального стану ФПК та проведено комплексний методологічний підхід, що включав динаміку ехографічних і фетометричних змін, а також основні клініко-лабораторні показники, саме такий підхід дав змогу найякісніше оцінити ступінь порушень у системі «мати–плід».

За даними УЗД, після аналізу куприко-тім'яного розміру (КТР) голівки плода в 11–12 тижнів вагітності у жінок КГ та ОГ цей показник не відрізнявся ( $p > 0,05$ ). Фетометричні показники у II триместрі вагітності (18–20 тижнів) (табл. 1) достовірно не відрізнялися між вагітними КГ та ОГ – БПР мав різницю не більше 2 мм, об'єм живота – не більше 4 мм, а стегнова кістка – не більше 2 мм ( $p > 0,05$ ).

Але вивчення показників функціонального стану плода у вагітних ОГ вже в 18–20 тижнів показало в одиничних випадках виражену тахікардію – 1 (2,5%) випадок. Показовим є те, що до цього ж терміну в ОГ у 2 (5,0%) жінок спостерігалися субкомпенсовані дихальні рухи плода (1 або більше епізодів тривалістю 30–59 с; нормальна форма і частота в межах 45–60 за хвилину) та субкомпенсована рухова активність (1 епізод генералізованих рухів із декількома епізодами ізольованих рухів).

Зміни в плаценті протягом II триместру (табл. 2) у КГ вагітних не спостерігалися.

У 3 (7,5%) вагітних ОГ відмічалася патологія плаценти (варикоз судин, гіперехогенні включення, гіпертрофія плаценти та гіпотрофія плаценти, патологія міометрія в зоні плацентациї), нормальний стан плаценти був у 37 (92,5%) випадках, що було достовірно менше порівняно з вагітними КГ – 50 (100,0%);  $p < 0,05$ . У 18–20 тижнів в ОГ було 2 (5,0%) випадки II ступеня зрілості та 38 (95,0%) випадків I ступеня, на відміну від КГ, у якій спостеріга-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Особливості плаценти в II триместрі вагітності в обстежених жінок (абс., %)

Таблиця 2

Показник	КГ (n=50)	ОГ (n=40)	p
Норма	50 (100,0)	37 (92,5)	<0,05
Патологічні зміни плаценти	–	3 (7,5)	>0,05
Товщина плаценти (M±m, мм)	22,84±0,61	23,21±0,54	>0,05
I ступінь зрілості	50 (100,0)	38 (95,0)	>0,05
II ступінь зрілості	–	2 (5,0)	>0,05
Багатоводдя	–	5 (12,5)	>0,05
Маловоддя	–	2 (5,0)	>0,05

Ендокринологічні показники у 18–20 тижнів вагітності в обстежених жінок (M±m)

Таблиця 3

Показник	Група вагітних		p
	КГ (n=50)	ОГ (n=40)	
Естрадіол (нмоль/л)	33,7±1,4	26,3±2,7	<0,05
Прогестерон (нмоль/л)	205,4±4,8	159,3±14,6	<0,05
Хоріонічний гонадотропін людини (мМЕ/мл)	52,8±5,3	39,2±4,6	<0,05
Плацентарний лактоген (нмоль/л)	79,5±7,1	80,9±13,2	>0,05
Естріол (нмоль/л)	28,5±1,3	28,4±2,2	0,05
Кортизол (нмоль/л)	529,6±1,5	541,2±18,5	>0,05

лися випадки лише I ступеня зрілості плаценти, але ці дані були недостовірними ( $p > 0,05$ ). Товщина плаценти в II триместрі в КГ становила  $22,84 \pm 0,61$  мм проти  $23,21 \pm 0,54$  мм в ОГ вагітних, і істотних відмінностей не відмічалось ( $p > 0,05$ ). Закономірність виявлялася в оцінюванні об'єму навколоплодових вод: у II триместрі у вагітних ОГ багатоводдя спостерігалось значно частіше (5 (12,5%) випадків) порівняно з маловоддям (2 (5,0%) випадки), у КГ змін об'єму навколоплодових вод взагалі не виявлено ( $p > 0,05$ ). Достовірні розходження з боку гемодинамічних показників у матково-плацентарному кровообігу до цього терміну вагітності були відсутні ( $p > 0,05$ ).

Гормони ПГ, Е2 та ХГЛ мають велике значення для фізіологічного перебігу вагітності і нормального розвитку плода, вони забезпечуються комплексом гормональних змін, які розвиваються в системі «мати–плацента–плід», що формується під час прогресуючої вагітності. Кількісне визначення гормонів цієї системи є основою для виявлення порушення функції ФПК і стану плода. З цим пов'язана наша цікавість про гормональні зміни в групах дослідження. Дані про динаміку основних гормонів

у сироватці крові обстежених жінок наведено в таблиці 3.

За даними дослідження, у вагітних ОГ з 18-го тижня відзначалося достовірне зниження секреції ПГ ( $159,3 \pm 14,6$  нмоль/л проти  $205,4 \pm 4,8$  нмоль/л у КГ;  $p < 0,05$ ) та ХГЛ ( $39,2 \pm 4,6$  мМЕ/мл проти  $52,8 \pm 5,3$  мМЕ/мл; відповідно). Клінічно це проявлялось у симптомах загрози переривання вагітності. Е2 у сироватці крові характеризує стан функції ФПК. У вагітних ОГ з 18-го тижня вагітності рівень Е2 достовірно був нижчим ( $26,3 \pm 2,7$  нмоль/л), ніж у КГ ( $33,7 \pm 1,4$  нмоль/л,  $p < 0,05$ ). Синхронне зниження рівня ПГ та Е2 спостерігалось за загрози переривання вагітності на тлі кров'янистих виділень, що свідчило про клінічні прояви ПД.

Плацентарний лактоген синтезується тільки клітинами трофобласту. Наявність лише одного джерела його синтезу дає змогу використовувати ПЛ для діагностики функціонального стану плаценти. За даними таблиці 3, у вагітних ОГ рівень ПЛ на 18-му тижні був практично однаковим ( $80,9 \pm 13,2$  нмоль/л) порівняно з вагітними КГ ( $79,5 \pm 7,1$  нмоль/л,  $p > 0,05$ ).

Отже, результати проведеного гормонального дослідження функціонального стану пла-

Фетометричні показники у 29–32 тижні вагітності в обстежених жінок (M±m)

Таблиця 4

Показник	Група вагітних				p
	КГ (n=50)		ОГ (n=40)		
	абс.	±m	абс.	±m	
Біпаріетальний розмір (мм)	80,48	0,99	78,2	1,16	>0,05
Об'єм живота (мм)	261,60	3,24	240,24	3,03	<0,05
Стегнова кістка (мм)	60,16	0,98	60,32	0,87	>0,05

Ехографічні особливості плаценти у 29–32 тижні вагітності в обстежених жінок (абс., %)

Таблиця 5

Показник	Група вагітних		p
	КГ (n=50)	ОГ (n=40)	
Норма	49 (98,0)	35 (87,5)	<0,05
Патологічні зміни плаценти	1 (2,0)	5 (12,5)	<0,05
Товщина плаценти (M±m, мм)	31,40±0,55	32,67±1,16	>0,05
I ступінь зрілості	44 (88,0)	27 (67,5)	>0,05
II ступінь зрілості	6 (12,0)	11 (22,0)	<0,05
III ступінь зрілості	–	2 (5,0%)	>0,05
Багатоводдя	1 (2,0)	6 (12,5%)	<0,05
Маловоддя	–	2 (5,0)	>0,05

центи свідчать, що розвиток фізіологічної вагітності супроводжується прогресивним синхронним збільшенням секреції ПГ, Е2, ПЛ. У вагітних ОГ рівень ПГ та Е2 достовірно нижчий, ніж у КГ. Це дає підстави для зарахування вагітних із НСV-інфекцією до групи високого ризику щодо розвитку первинної ПД і невиношування. У зв'язку з цим гормонодіагностику функціонального стану ФПК слід рекомендувати всім вагітним із НСV-інфекцією.

За результатами підсумкового оцінювання функціонального стану ФПК у вагітних ОГ виявлено, що задовільний стан системи «мати–плацента–плід» був у 36 (90,0%) жінок, компенсована ПД відзначалася в 3 (7,5%) випадків, а субкомпенсована – в 1 (2,5%) жінки.

Фетометричні зміни на 29–32-му тижнях в обстежених вагітних мали достовірне розходження лише по одному показнику – об'єм живота (мм): 240,24±3,03 мм в ОГ проти 261,60±3,24 мм в КГ; p<0,05 (табл. 4).

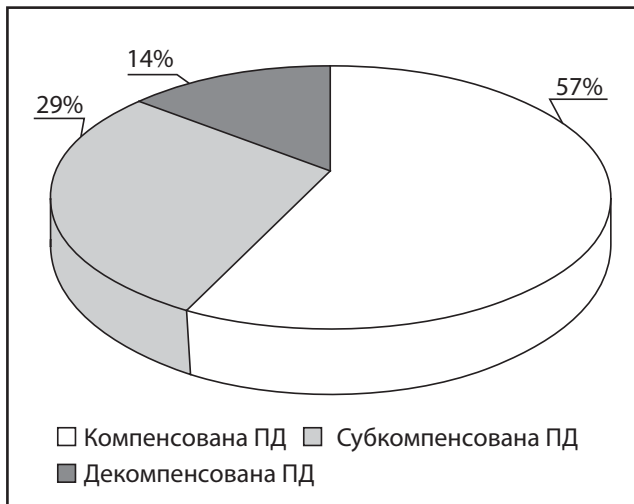
Аналізуючи дані біофізичного профіля плода за УЗД, слід зазначити, що на 29–32-му тижнях синдром затримки росту плода (ЗРП) спостерігався у 2 (5,0%) випадках; порушення серцевої діяльності плода – в 3 (7,5%) спосте-

реженнях, субкомпенсовані форми порушень дихальних рухів плода та його рухової активності – у 4 (10,0%) випадках.

Після 29-го тижня достовірно почала збільшуватися кількість порушень із боку структури плаценти, що прогресивно наростали до кінця вагітності. У КГ лише в 1 (2,0%) вагітної відмічалися патологічні зміни в плаценті, а в ОГ – у 5 (12,5%) жінок; p<0,05 (табл. 5).

Після 29-го тижня дозрівання випереджало на 1 позицію термін гестації в КГ лише в 6 (12,0%) випадках, тоді як у вагітних ОГ цей показник досягав 11 (22,0%) випадків (p<0,05), і навіть дозрівання випереджало на 2 позиції термін гестації у 2 (5,0%) випадках. Товщина плаценти на 29–32-му тижнях у КГ становила 31,40±0,55 мм та не мала достовірних відмінностей від цього показника в ОГ – 32,67±1,16 мм (p>0,05), а от різниця в об'ємі навколоплодових вод достовірно відрізнялася (p<0,05), якщо в КГ був лише 1 (2,0%) випадок багатоводдя, то в ОГ – 16 (12,5%) випадків (p<0,05), а також кількість маловоддя – до 2 (5,0%) випадків. Відповідно до підсумкової оцінки стану ФПК на 29–32-му тижнях, рівень компенсованих порушень у системі «мати–плацента–плід» ста-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ



**Рис. 1.** Стан фетоплацентарного комплексу у 29–32 тижні вагітності в жінок основної групи (n=7), %

новив 4 (57,1%) випадки; у 2 (28,6%) випадках відзначалася субкомпенсована ПД, в 1 (14,3%) випадку – декомпенсована ПД (рис. 1).

Одним із патогенетичних механізмів розвитку ПД є порушення матково–плацентарного і фетоплацентарного кровотоку, що призводить до хронічної гіпоксії, порушення стану плода і розвитку синдрому ЗРП. Порушення в МППК у цей термін гестації характеризувалися посиленням кровотоку: СДВ КШК в АП – з  $3,8 \pm 0,07$  в КГ до  $5,2 \pm 0,2$  в ОГ; ІР – з  $0,8 \pm 0,5$  в КГ до  $1,4 \pm 0,1$  в ОГ ( $p < 0,05$ ); а в МА – з  $1,8 \pm 0,1$  в КГ до  $2,3 \pm 0,1$  в ОГ; ІР – з  $0,4 \pm 0,01$  в КГ до  $0,8 \pm 0,01$  в ОГ ( $p < 0,05$ ) на тлі зниження кро-

воту в СМА плода з  $6,7 \pm 0,05$  в КГ до  $5,1 \pm 0,2$  в ОГ, ІР – з  $0,7 \pm 0,05$  в КГ до  $0,3 \pm 0,02$  в ОГ ( $p < 0,05$ ), (табл. 6).

Розглядаючи ендокринологічні зміни на 29–32-му тижнях вагітності, слід зазначити, що з 29 тижнів рівень ПГ у вагітних ОГ становив  $410,5 \pm 39,3$  нмоль/л і був достовірно нижчим ( $p < 0,05$ ), ніж у вагітних КГ –  $578,2 \pm 26,5$  нмоль/л. На думку авторів статті, це можна пояснити тим, що в ці терміни ФПК продовжує знаходитися в стані напруження. Клінічно це проявляється в симптомах загрози передчасних пологів. Дані про динаміку основних гормонів у сироватці крові обстежених жінок наведено в таблиці 7.

З 29-го тижня рівень Е2 у вагітних ОГ достовірно відрізнявся від показника в КГ ( $25,6 \pm 1,3$  нмоль/л в ОГ проти  $51,2 \pm 0,7$  нмоль/л в КГ;  $p < 0,05$ ). Найбільш виражений характер мала різниця рівня Е3 та Кр у сироватці крові ОГ вагітних відносно КГ, що виявлялася зниженням рівня Е3 (до  $86,4 \pm 5,2$  нмоль/л в ОГ проти  $98,4 \pm 2,6$  нмоль/л в КГ;  $p < 0,05$ ) на тлі одночасного збільшення вмісту Кр (до  $751,1 \pm 18,6$  нмоль/л в ОГ проти  $625,6 \pm 18,4$  нмоль/л в КГ;  $p < 0,05$ ).

Зміни функціонального стану ФПК на 29–32-му тижнях мали ще більш виражений характер, про що засвідчили результати досліджень: збільшилася частота ранньої форми

**Таблиця 6**  
**Матково-плацентарно-плодовий кровообіг у 29–32 тижні вагітності в обстежених жінок (M±m)**

Показник	Група вагітних		p
	КГ (n=50)	ОГ (n=40)	
Систолю-діастолічне відношення кривих швидкості кровотоку в артерії пуповини	$3,8 \pm 0,07$	$5,2 \pm 0,2$	$< 0,05$
Індекс резистентності в артерії пуповини	$0,8 \pm 0,5$	$1,4 \pm 0,1$	$< 0,05$
Систолю-діастолічне відношення кривих швидкості кровотоку в середньо-мозковій артерії	$6,7 \pm 0,05$	$5,1 \pm 0,2$	$< 0,05$
Індекс резистентності в середньо-мозковій артерії	$0,7 \pm 0,05$	$0,3 \pm 0,02$	$< 0,05$
Систолю-діастолічне відношення кривих швидкості кровотоку в маткових артеріях	$1,8 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$	$< 0,05$
Індекс резистентності в маткових артеріях	$0,4 \pm 0,01$	$0,8 \pm 0,01$	$< 0,05$

**Таблиця 7**  
**Ендокринологічні показники у 29–32 тижнів вагітності в обстежених жінок (M±m)**

Показник	Група вагітних		p
	КГ (n=50)	ОГ (n=40)	
Естрадіол (нмоль/л)	$51,2 \pm 0,7$	$25,6 \pm 1,3$	$< 0,05$
Естріол (нмоль/л)	$98,4 \pm 2,6$	$86,4 \pm 5,2$	$< 0,05$
Прогестерон (нмоль/л)	$578,2 \pm 26,5$	$410,5 \pm 39,3$	$< 0,05$
Кортизол (нмоль/л)	$625,6 \pm 18,4$	$751,1 \pm 18,6$	$< 0,05$
Хоріонічний гонадотропін людини (мМЕ/мл)	$17,9 \pm 2,4$	$14,3 \pm 2,8$	$> 0,05$
Плацентарний лактоген (нмоль/л)	$231,4 \pm 16,2$	$190,4 \pm 14,6$	$< 0,05$

Таблиця 8

**Матково-плацентарно-плодовий кровообіг у 38–40 тижнів вагітності в обстежених жінок (M±m)**

Показник	Група вагітних		p
	КГ (n=50)	ОГ (n=33)	
Систоло-діастолічне відношення кривих швидкості кровотоку в артерії пуповини	3,7±0,15	7,4±0,4	<0,01
Індекс резистентності в артерії пуповини	0,7±0,09	1,9±0,1	<0,01
Систоло-діастолічне відношення кривих швидкості кровотоку в середньо-мозковій артерії	6,7±0,4	3,4±0,3	<0,01
Індекс резистентності в середньо-мозковій артерії	0,8±0,05	0,4±0,01	<0,01
Систоло-діастолічне відношення кривих швидкості кровотоку в маткових артеріях	1,7±0,2	3,4±0,3	<0,01
Індекс резистентності в маткових артеріях	0,5±0,02	1,0±0,02	<0,01

Таблиця 9

**Ендокринологічні показники в 38–40 тижнів вагітності в обстежених жінок (M±m)**

Показник	Група вагітних		p
	КГ (n=50)	ОГ (n=33)	
Естрадіол (нмоль/л)	65,3±0,6	45,4±1,9	<0,01
Естріол (нмоль/л)	57,8±1,8	28,3±2,0	<0,01
Прогестерон (нмоль/л)	607,2±17,3	404,5±12,6	<0,01
Кортизол (нмоль/л)	660,1±13,7	815,4±14,5	<0,01
Плацентарний лактоген (нмоль/л)	265,9±19,8	200,4±12,5	<0,01

ЗРП та порушення його дихальної і рухової активності; передчасне дозрівання плаценти, збільшення випадків зміни об'єму новколо- плодових вод і наростання гормональної недостатності ФПК, а також поява гемодинамічних порушень. Звісно, проведення адекватної сучасної медикаментозної корекції такої ситуації повинно попередити акушерські та перинатальні ускладнення.

Передчасними пологами (до 37 тижнів) вагітність закінчилася в 7 (17,5%) жінок ОГ, тоді як у вагітних КГ пологи відбувалися у термін від 38 до 40 тижнів. В 1 вагітній ОГ відбулися передчасні пологи на 34-му тижні гестації та інтранатальна загибель плода внаслідок тугого обвивання пуповини.

За даними УЗД плаценти на 38–40-му тижнях вагітності, патологічні зміни спостерігалися достовірно більше в ОГ – 7 (21,2%) випадків проти 2 (4,0%) випадків у КГ (p<0,05), а багатоводдя виявлялося також у вагітних ОГ достовірно частіше, ніж у жінок КГ, – 9 (27,3%) випадків проти 1 (2,0%) випадку, відповідно (p<0,001). Маловоддя зустрічалося лише в поодиноких випадках – 1 (3,0%) жінка ОГ.

Водночас із вищезазначеними змінами відзначалося подальше наростання порушень матково–плацентарно–плодового кровотоку, що підтверджувалося зниженням коефіцієнта достовірності з 0,05 у 29–32 тижні до 0,01 у 38–40 тижнів (табл. 8).

Ендокринологічні порушення також змінилися: зменшився рівень Е2 (до 45,4±1,9 нмоль/л в ОГ проти 65,3±0,6 нмоль/л в КГ; p<0,05), ЕЗ (до 28,3±2,0 нмоль/л проти 57,8±1,8 нмоль/л, відповідно; p<0,01), ПГ (до 499,4±11,6 нмоль/л проти 604,2±16,3 нмоль/л, відповідно; p<0,05) і ПЛ (до 201,4±12,4 нмоль/л проти 263,4±18,8 нмоль/л, відповідно; p<0,05), збільшився вміст Кр (до 812,4±16,7 нмоль/л проти 651,6±14,6 нмоль/л, відповідно; p<0,01) (табл. 9).

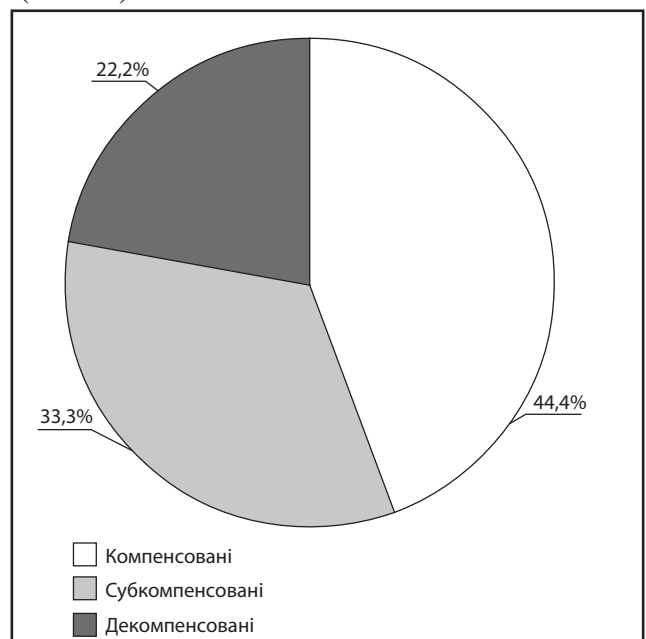


Рис. 2. Стан фетоплацентарного комплексу в 38–40 тижнів вагітності в жінок основної групи, n=9 (%)

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

За результатами загального оцінювання стану ФПК у 38–40 тижнів, компенсовані ехографічні зміни ФПК зустрічалися в 4 (44,4%) випадках, субкомпенсовані — у 3 (33,3%), декомпенсовані — у 2 (22,2%) жінок ОГ (рис. 2).

Отже, функціональний стан ФПК у вагітних із HCV-інфекцією напередодні розродження характеризується високим рівнем передчасного дозрівання плаценти та змінами об'єму навколоплодових вод, за рахунок чого з'являються суттєві гемодинамічні і ендокринологічні порушення, переважно субкомпенсованого характеру, але в деяких випадках і декомпенсованого, що спричиняє порушення з боку функціонального стану плода та високу частоту асфіксії різного ступеня тяжкості та ЗРП у цій групі жінок. Формування та функціональний стан ФПК у вагітних цієї групи супроводжуються значним рівнем порушень із боку функціонального стану плода, які починаються на 18–20-му тижнях, та максимальні зміни мають напередодні розродження; плаценти (дозрівання випереджає

термін гестації, об'єму навколоплодових вод) на тлі виражених гемодинамічних (посилення кровотоку в 2 рази в АП, в МА за одночасного зниження у 2 рази в СМА плода) та ендокринологічних порушень (зниження вмісту ЕЗ — у 2 рази, ПГ — в 1,5 раза, ХГЛ і ПЛ — на чверть, на тлі збільшення рівня Кр — на 25,0%).

## Висновки

Особливості функціонального стану ФПК у вагітних із HCV-інфекцією перед розродженням характеризуються порушенням плодової гемодинаміки: підвищення ІР у МА до  $1,9 \pm 0,1$  та в АП до  $3,4 \pm 0,3$ , що свідчить про початок напруження компенсаторних реакцій. Найявні характерні дисгормональні порушення: прогресивне зменшення рівня Е2 і Е3 до  $45,4 \pm 1,9$  нмоль/л і  $28,3 \pm 2,0$  нмоль/л; ПЛ — до  $200,4 \pm 12,5$  нмоль/л; ПГ — до  $404,5 \pm 12,6$  нмоль/л, а також збільшення вмісту Кр — до  $815,4 \pm 14,5$  нмоль/л.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

## References/Література

- Abdel-Wahab N, Talathi S, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. (2018). Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 27 (4): 572–583. doi: b10.1177/0961203317731532.
- Barritt AS, Jhaveri R. (2018). Treatment of Hepatitis C during Pregnancy—Weighing the Risks and Benefits in Contrast to HIV. *Current HIV/AIDS reports*. 15 (2): 155–161. doi: b10.1007/s11904-018-0386-z.
- Chappell CA, Hillier SL, Crowe D, Meyn LA, Bogen DL, Krans EE. (2018). Hepatitis C Virus Screening Among Children Exposed During Pregnancy. *Pediatrics*. 141 (6): e20173273. doi: b10.1542/peds.2017-3273.
- Chilaka VN, Konje JC. (2021). Viral Hepatitis in pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 256: 287–296. https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.11.052.
- Compagnone A, Catenazzi P, Riccardi R, Zuppa AA. (2019). Mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *Minerva pediatrica*. 71 (2): 174–180. https://doi.org/10.23736/S0026-4946.18.04898-3.
- Dibba P, Cholankeril R, Li AA, Patel M et al. (2018). Hepatitis C in Pregnancy. *Diseases (Basel, Switzerland)*. 6 (2): 31. doi: b10.3390/diseases6020031.
- El-Shabrawi M, Kamal NM, Mogahed EA, Elhousseini MA, Aljabri MF. (2019). Perinatal transmission of hepatitis C virus: an update. *Archives of medical science: AMS*. 16 (6): 1360–1369. doi: b10.5114/aoms.2019.83644.
- Epstein RL, Sabharwal V, Wachman EM, Saia KA, Vellozzi C, Hariri S, Linas BP. (2018). Perinatal Transmission of Hepatitis C Virus: Defining the Cascade of Care. *The Journal of pediatrics*. 203: 34–40.e1. doi: b10.1016/j.jpeds.2018.07.006.
- Freriksen J, van Seyen M, Judd A, Gibb DM, Collins IJ, Greupink R et al. (2019). Review article: direct-acting antivirals for the treatment of HCV during pregnancy and lactation — implications for maternal dosing, foetal exposure, and safety for mother and child. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 50 (7): 738–750. https://doi.org/10.1111/apt.15476.
- García-Romero CS, Guzman C, Cervantes A, Cerbón M. (2019). Liver disease in pregnancy: Medical aspects and their implications for mother and child. *Annals of hepatology*. 18 (4): 553–562.
- Gowda C, Smith S, Crim L, Moyer K, Sánchez PJ, Honegger JR. (2021). Nucleic Acid Testing for Diagnosis of Perinatally Acquired Hepatitis C Virus Infection in Early Infancy. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 73 (9): e3340–e3346. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa949.
- Huang QT, Hang LL, Zhong M, Gao YF, Luo ML, Yu YH. (2016). Maternal HCV infection is associated with intrauterine fetal growth disturbance: a meta-analysis of observational studies. *Medicine*. 95: 35.
- Mintser AP. (2018). Statisticheskie metody issledovaniya v klinicheskoy meditsine. *Prakticheskaya meditsina*. 3: 41–45.
- Public Health Center. (2018). Hepatitis C in Ukraine: epidemiological characteristics and severity assessment.
- Ragusa R, Corsaro LS, Frazzetto E, Bertino E, Bellia MA, Bertino G. (2020). Hepatitis C Virus Infection in Children and Pregnant Women: An Updated Review of the Literature on Screening and Treatments. *AJP reports*. 10 (1): e121–e127. https://doi.org/10.1055/s-0040-1709185.
- Rahim MN, Pirani T, Williamson C, Heneghan MA. (2021). Management of pregnancy in women with cirrhosis. *United European gastroenterology journal*. 9 (1): 110–119. https://doi.org/10.1177/2050640620977034.
- Razavi H. (2020). Global epidemiology of viral hepatitis. *Gastroenterology Clinics*. 49 (2): 179–189.
- Roudot-Thoraval F. (2021). Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 45 (3): 101596. https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.101596.
- World Health Organization. (2017). Global hepatitis report 2017: World Health Organization. URL: https://reliefweb.int/report/world/global-hepatitis-report-2017?gclid=Cj0KCCQ-jwi7GnBhDXARIsAFVH4kONqL-Zm6m7CCmw0TiT9dBzPzX-fGKGzaKx8NKoh-AeqdCcU9xLV0gaAiqzEALw\_wcB.
- Zhang Y, Chen J, Liao T, Chen S, Yan J, Lin X. (2020). Maternal HBsAg carriers and pregnancy outcomes: A retrospective cohort analysis of 85,190 pregnancies. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 20: 1–9.

## Відомості про авторів:

**Запопадна Юлія Миколаївна** — аспірант каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. https://orcid.org/0000-0001-5494-4064.

Стаття надійшла до редакції 03.04.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.