

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.2+618.4-06:616.36-002

ЗНОВЕЦ
Татьяна Владимировна

**БЕРЕМЕННОСТЬ И РОДЫ У ЖЕНЩИН
С ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальностям 14.01.01 – акушерство и гинекология
14.01.09 – инфекционные болезни

Минск 2019

Научная работа выполнена в учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Научные руководители: **Барановская Елена Игоревна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»;

Жаворонок Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Официальные оппоненты: **Пересада Ольга Анатольевна**, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии государственного учреждения образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования»;

Семёнов Валерий Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Оппонирующая организация: учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет».

Защита состоится 29 мая 2019 года в 11.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.01 при учреждении образования «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу: 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, телефон 8 (017) 277 16 21, e-mail: uchsovet@bsmu.by.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Автореферат разослан «_____» апреля 2019 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций Д 03.18.01,
кандидат медицинских наук, доцент



О. Н. Волкова

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ во всем мире в 2015 году вирусом гепатита С (ВГС) инфицированы 71 миллион человек, 399 тысяч умерли от цирроза или гепатоцеллюлярной карциномы. В Республике Беларусь заболеваемость хроническим гепатитом С (ХГС) увеличилась с 2003 по 2017 годы с 15,51 до 33,58 случаев на 100 тысяч населения [А. М. Халилов, 2017]. Частота инфицирования ВГС беременных составляет от 1% до 8% [А. М. Spera, 2016]. Несмотря на многочисленные исследования по изучению факторов риска инфицирования ВГС среди различных групп населения, в том числе беременных и женщин репродуктивного возраста [Н. В. Голобородько, 2006; Н. В. Матиевская, 2010; А. А. Хрянин, 2017; Ю. В. Чемодурова, 2017; А. Floreani, 2013], HCV-инфекцию (hepatitis C virus) часто диагностируют на поздних стадиях в связи с длительным бессимптомным течением заболевания [И. А. Лятос, 2017; В. М. Мицура, 2015; В. М. Цыркунов, 2007; G. V. Paratheodoridis, 2018]. На сегодняшний день противовирусное лечение ХГС противопоказано в период беременности [Е. В. Cottrell, 2013; G. Tosone, 2014]. Существенные изменения в эффективности и переносимости противовирусных лекарственных средств позволяют лечить ХГС у большинства женщин [Д. Е. Данилов, 2017; С. П. Лукашик, 2018], поэтому диагностировать и лечить HCV-инфекцию целесообразно до беременности для снижения риска перинатальной трансмиссии ВГС и прогрессирования заболевания печени у матери [И. А. Зайцев, 2017; Э. Г. Сарыева, 2016; M. G. Mavilia, 2017].

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами

Диссертационное исследование выполнено в 2014–2018 годах в соответствии с утвержденным планом научно-исследовательской работы учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской и опытно-конструкторской работы учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» «Прогнозирование осложнений беременности и родов в группах риска, усовершенствование методов профилактики, диагностики и лечения гинекологической патологии, внедрение в практику инновационных хирургических технологий, направленных на реализацию Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь», № госрегистрации 20130873 от 10.06.2013, срок выполнения 01.01.2013–31.12.2017; по заданию «Создание тест-систем для

серологической диагностики гепатита E и испытание их диагностической эффективности на клиническом материале из эндемичных и неэндемичных регионов» Межгосударственной программы инновационного сотрудничества государств-участников Содружества Независимых Государств на период до 2020 года «Создание тест-систем для диагностики гепатита E человека и испытание их диагностической эффективности на клиническом материале из эндемичных и неэндемичных регионов на территории Республики Беларусь», № госрегистрации 20160008 от 18.01.2016, срок выполнения 04.12.2015–31.12.2020.

Цель исследования: установить факторы риска и разработать метод определения вероятности инфицирования вирусом гепатита C женщин репродуктивного возраста на основании изученных медико-социальных характеристик HCV-инфицированных беременных женщин в современных условиях, связи клинического течения и исходов беременности и родов с хроническим гепатитом C.

Задачи исследования:

1. Выявить медицинские и социальные характеристики HCV-инфицированных беременных женщин в современных условиях.
2. Установить особенности клинического течения и исходы беременности и родов у HCV-инфицированных женщин.
3. Исследовать вирусологические и клинико-биохимические особенности хронического гепатита C у беременных женщин, сопутствующие вирусные заболевания, в том числе ВИЧ-инфекцию, гепатит B и гепатит E, а также клиническое значение не прямых маркеров фиброза печени у беременных с хроническим гепатитом C.
4. Определить факторы риска и разработать метод определения вероятности инфицирования вирусом гепатита C женщин репродуктивного возраста.

Объект исследования: HCV-инфицированные беременные; беременные без лабораторных маркеров вирусных инфекций с парентеральным механизмом передачи с наличием и отсутствием нарушения функции печени; рожденные ими дети.

Предмет исследования: анамнестические данные; клиническое течение беременности, родов и послеродового периода; результаты общеклинических лабораторных исследований, молекулярно-генетической диагностики, бактериологического исследования, ультразвукового исследования органов брюшной полости; показатели не прямых маркеров фиброза печени; активность аденозиндезаминазы и цитидиндезаминазы в сыворотке крови; состояние новорожденных, ранний неонатальный период; результаты гистологического исследования последов.

Научная новизна

Соискателем установлены медицинские и социально-поведенческие факторы риска инфицирования вирусом гепатита С женщин репродуктивного возраста в современных условиях: отсутствие специального образования, занятость в сфере обслуживания или отсутствие постоянной работы, незарегистрированный брак или наличие повторного брака, ранний половой дебют, промискуитет, отсутствие барьерных методов контрацепции, наркотическая и никотиновая зависимость, вирусные инфекционные болезни с парентеральным механизмом передачи, воспалительные заболевания половых органов, венерические болезни, острая хирургическая патология. Диагностика впервые выявленных случаев HCV-инфекции у женщин причинно связана с выполнением репродуктивной функции при случайно наступившей беременности, сочетается с впервые верифицированным ВИЧ-положительным статусом.

Установлена связь длительного течения ВИЧ-инфекции и короткого курса антиретровирусной терапии до беременности у HCV-инфицированных женщин с прогрессированием синдрома цитолиза при наступлении беременности. Впервые выявлены маркеры вирусного гепатита E у беременных с патологией печени в Республике Беларусь и установлены факторы риска инфицирования вирусом гепатита E беременных.

Доказана зависимость клинического течения и исхода беременности от длительности и характера течения хронического гепатита С, сопутствующих инфекционно-воспалительных заболеваний. Получены новые данные о меньшей активности аденозиндезаминазы и цитидиндезаминазы в крови у HCV-инфицированных беременных. Впервые выявлены клинические особенности хронического гепатита С в зависимости от генотипа вируса: инфицирование вирусом гепатита С 1 генотипа проявляется кожным зудом и к сроку родов гипопротеинемией; для беременных, инфицированных вирусом гепатита С 2 или 3 генотипа, характерны умеренная степень активности синдрома цитолиза, признаки фиброза печени и высокая активность цитидиндезаминазы. Получены новые данные о связи фиброза печени при хроническом гепатите С с осложненным течением беременности, родов и послеродового периода. Установлена связь вирусной нагрузки вируса гепатита С у беременных с фиброзом печени, определены пороговые уровни вирусной нагрузки вируса гепатита С в развитии осложнений беременности.

Доказана связь хронического гепатита С с неблагоприятными исходами родов, которые включают перинатальные потери, преждевременные роды, патологию раннего неонатального периода у доношенных новорожденных, перинатальную трансмиссию вируса гепатита С. Установлены факторы риска перинатальной трансмиссии вируса гепатита С: наркотическая зависимость, два

и более эпизода острой респираторной инфекции, травма шейки матки в родах, компенсаторно-приспособительные реакции плаценты, уровень прямого билирубина $>5,4$ мкмоль/л в сроке гестации 27–37 недель и вирусная нагрузка вируса гепатита С >1200000 МЕ/мл в 37 недель и позже.

Доказано, что своевременная диагностика хронического гепатита С у женщин репродуктивного возраста позволяет провести противовирусное лечение до беременности с достижением устойчивого вирусологического ответа в 100% случаев и нормализацией биохимических показателей функции печени.

Положения, выносимые на защиту:

1. HCV-инфицирование современной женщины репродуктивного возраста обусловлено совокупностью медицинских и социальных факторов, половым и репродуктивным поведением женщины. Впервые выявленная HCV-инфекция у $31,6 \pm 5,33\%$ женщин причинно связана с выполнением репродуктивной функции, сочетается с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией ($p=0,035$). Беременность у HCV-инфицированных женщин имеет случайное начало ($p=0,001$), ее паритет ассоциирован с промискуитетом ($p=0,016$), медицинскими абортами ($p<0,001$).

2. Клиническое течение беременности у HCV-инфицированных женщин предопределено длительностью и характером течения хронического гепатита С, поздней явкой для диспансерного учета по беременности ($p \leq 0,03$), сопутствующими инфекционно-воспалительными заболеваниями ($p \leq 0,02$). Длительное течение хронического гепатита С связано с анемией при беременности ($p=0,02$), меньшим сроком гестации при родоразрешении ($p=0,006$) преимущественно кесаревым сечением ($p=0,001$), родовой травмой при вагинальных родах ($p \leq 0,03$). Фиброз печени при хроническом гепатите С сопряжен с осложненным течением беременности (истмико-цервикальная недостаточность, $p=0,012$; рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, $p \leq 0,02$; меньший срок родоразрешения, $p=0,015$), родов (оперативное родоразрешение, $p=0,044$; стресс плода в родах, $p \leq 0,04$; родовая травма, $p=0,015$; задержка амниотических оболочек, $p \leq 0,04$), послеродового периода (эндометрит, $p=0,012$; анемия, $p=0,036$). Беременные с патологией печени имеют в $2,5 \pm 1,11\%$ случаев маркеры вирусного гепатита Е. Гепатит Е в III триместре гестации ассоциирован с наличием сопутствующих болезней желчного пузыря и желчевыводящих путей (ОШ=20,2; $p=0,004$) и кожного зуда в сроке гестации 32 недели и ранее (ОШ=2,7; $p=0,025$), меньшим сроком родоразрешения ($p=0,044$), повышением общего билирубина в крови ($p=0,014$), активности цитидиндезаминазы ($p=0,043$) и индекса FIB-4 ($p=0,048$).

3. Клиническое течение хронического гепатита С у беременных зависит от сопутствующей ВИЧ-инфекции и генотипа вируса гепатита С и изменяется

в течение беременности. Высокоактивная антиретровирусная профилактика у беременных, коинфицированных ВИЧ, приводит к росту уровня CD4-клеток в крови к сроку родов ($p=0,028$). Длительное течение ВИЧ-инфекции и короткий курс антиретровирусной терапии до беременности у HCV-инфицированных женщин с наступлением беременности способствует прогрессированию синдрома цитолиза ($p=0,005$). Хронический гепатит С в III триместре характеризуется меньшей активностью в крови аденозиндезаминазы ($p\leq 0,01$) и цитидиндезаминазы ($p<0,001$). Хронический гепатит С у беременных, вызванный преимущественно вирусом гепатита С 1 генотипа ($66,4\pm 3,99\%$, $p<0,001$), проявлялся кожным зудом ($p=0,014$) и к сроку родов гипопропротеинемией ($p=0,045$). Для беременных, инфицированных вирусом гепатита С 2 или 3 генотипа, характерны умеренная степень активности синдрома цитолиза в I триместре ($p=0,006$), признаки фиброза печени в II триместре – индексы APRI ($0,49$ ($0,42$; $1,4$); $p=0,001$) и FIB-4 ($1,03$ ($0,65$; $2,02$); $p=0,021$), высокая активность цитидиндезаминазы в III триместре ($p_{1A}=0,011$). Вирусная нагрузка вируса гепатита С у беременных прогрессивно возрастает в течение беременности ($p=0,006$), ассоциирована с фиброзом печени (индекс FIB-4, $p=0,004$), осложненным течением беременности.

4. Хронический гепатит С связан с неблагоприятными исходами родов у $31,2\pm 2,92\%$ женщин (ОШ=2,5; $p=0,004$), включающими перинатальные потери ($2,1\pm 1,2\%$), преждевременные роды ($7,8\pm 2,26\%$), патологию раннего неонатального периода у доношенных новорожденных ($21,4\pm 3,58\%$), перинатальную трансмиссию вируса гепатита С ($5,1\pm 1,87\%$). К факторам риска перинатальной трансмиссии вируса гепатита С относятся: потребление наркотиков (ОШ=14,5; $p=0,018$), два и более эпизода острой респираторной инфекции (ОШ=12,2; $p=0,029$), травма шейки матки в родах (ОШ=10,7; $p=0,009$), компенсаторно-приспособительные реакции плаценты (ОШ=8,5; $p=0,013$), уровень прямого билирубина $>5,4$ мкмоль/л в сроке гестации 27–37 недель ($p<0,001$) и вирусная нагрузка вируса гепатита С >1200000 МЕ/мл в 37 недель и позже ($p=0,033$). Своевременная диагностика хронического гепатита С у женщин репродуктивного возраста позволяет провести противовирусное лечение до беременности с достижением устойчивого вирусологического ответа в 100% случаев и нормализацией биохимических показателей функции печени ($p\leq 0,03$).

Личный вклад соискателя

Соискателем лично проведены анкетирование пациенток, забор материала для исследований, подготовка образцов для иммуноферментного анализа, полимеразной цепной реакции и индофенольной колориметрической реакции, интерпретация результатов исследования, составлена электронная база данных, проведена статистическая обработка данных, разработан дизайн графического

представления результатов исследования, написаны главы диссертации. Основные научные результаты исследования и положения, выносимые на защиту, обсуждены и сформулированы совместно с научными руководителями.

Научные результаты отражены соискателем в статьях в журналах, включенных в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, личный вклад автора – 85% [1, 2, 4, 6, 7], 60% [5] и 40% [3, 8]; в рецензируемых сборниках научных статей, материалах международных и республиканских научно-практических конференций, тезисах докладов, личный вклад автора – 100% [13, 14, 15, 18, 29, 30], 85% [9, 10, 12, 16, 17, 21, 22, 23, 26, 27, 28, 32], 40% [11, 19, 20, 24, 31] и 30% [25, 33]; в инструкциях по применению, личный вклад автора – 85% [35, 36] и 20% [34].

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Полученные результаты исследования доложены и обсуждены на научной сессии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, 2015–2018); 12-й Евразийской научной конференции «Биологический фактор и микробиологическая диагностика при формировании здорового образа жизни» (Санкт-Петербург, 2016); II Международном Минском медицинском форуме (Минск, 2017); научно-практической конференции с международным участием «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности» (Минск, 2017); Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы медицины» (Гомель, 2017); X съезде акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь (Минск, 2017); 13-й Евразийской научной конференции «Проблемы гигиенической донозологической диагностики и первичной профилактики заболеваний в современных условиях» (Санкт-Петербург, 2017); 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Madrid, Spain, 2018); III Межрегиональном форуме специалистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии» совместно с заседанием профильной комиссии Министерства здравоохранения Российской Федерации по специальности «Инфекционные болезни» (Санкт-Петербург, 2018); Республиканской научно-практической междисциплинарной конференции «Актуальные проблемы и практические аспекты клинико-морфологической диагностики патологии плаценты» (Минск, 2018); X съезде педиатров и I перинатальном конгрессе Республики Беларусь с международным участием (Минск, 2018); V Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2018).

Результаты исследования внедрены в учреждениях здравоохранения: «Городской клинический родильный дом № 2» г. Минска, «3-я городская клиническая больница им. Е. В. Клумова» г. Минска, «Городская клиническая инфекционная больница» г. Минска, «Гомельская городская клиническая больница № 2», «25-я районная центральная поликлиника Московского района г. Минска», «14-я центральная районная поликлиника Партизанского района г. Минска», «1-я центральная районная клиническая поликлиника Центрального района г. Минска», «11-я городская поликлиника» г. Минска, «9-я городская поликлиника» г. Минска, «5-я городская клиническая поликлиника» г. Минска, «Брестская центральная поликлиника», а также в учреждениях образования «Белорусский государственный медицинский университет» и «Гомельский государственный медицинский университет», что подтверждено 16 актами о внедрении.

Опубликование результатов диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 36 печатных работ, в том числе 8 статей (5,0 авторских листа) в журналах, включенных в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, утвержденный высшей аттестационной комиссией Республики Беларусь; 3 инструкции по применению (0,5 авторских листа), 9 статей в научных сборниках (3,3 авторских листа), 16 статей в сборниках материалов международных и республиканских научно-практических конференций и тезисов докладов (1,7 авторских листа). Без соавторов опубликовано 6 работ. Общий объем публикаций составляет 10,5 авторских листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из титульного листа, оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, главы, посвященной аналитическому обзору литературы, главы, описывающей материал и методы исследования, четырех глав с изложенными результатами собственных исследований, заключения, содержащего основные полученные результаты, библиографического списка и приложений.

Текст диссертации изложен на 130 страницах, работа иллюстрирована 20 рисунками и 58 таблицами, которые составляют 57 страниц. Библиографический список занимает 55 страниц, включает 190 русскоязычных работ и 403 работы зарубежных авторов, собственных публикаций – 36.

В приложениях представлены 3 инструкции по применению и 16 актов о внедрении результатов исследования общим объемом 42 страницы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Материал и методы исследования

Проведено проспективное поперечное и продольное исследование, включавшее 255 беременных, составивших следующие группы: **группа 1** – беременные женщины с верифицированным вирусным гепатитом С (N=144), **группа 2** – беременные без лабораторных маркеров вирусных инфекций с парентеральным механизмом передачи (N=111). Каждая группа разделена на 2 подгруппы: **1А** – 68 женщин с выявленным ХГС во время настоящей беременности; **1Б** – 76 женщин с верифицированным диагнозом ХГС до наступления настоящей беременности; **2А** – 53 беременных женщины с клиническими и лабораторными симптомами нарушения функции печени; **2Б** – 58 беременных без нарушения функции печени.

Методом иммуноферментного анализа исследовали антитела к ВГС, вирусу гепатита В (ГВ), вирусу гепатита Е (ГЕ), ВИЧ. Полимеразной цепной реакцией выявляли генетический материал ВГС, ВИЧ в сыворотке крови качественным и количественным методами, определяли генотипы ВГС. Методом проточной цитофлюориметрии подсчитывали количество CD4-лимфоцитов в крови ВИЧ-инфицированных пациентов. Биохимическим методом определяли общий и прямой билирубин, общий белок, активность аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспаратаминотрансферазы (АсАТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) в сыворотке крови. В качестве непрямых маркеров фиброза печени рассчитывали индексы APRI и FIB-4. Активность аденозиндезаминазы (АДА) и цитидиндезаминазы (ЦДА) измеряли в индофенольной колориметрической реакции.

Статистическую обработку данных производили при помощи программы Statistica 10.0 (StatSoft, США) и MedCalc 10.2.0.0 (MedCalc, Бельгия). Статистически значимым уровнем ошибки считали $p < 0,05$.

Медико-социальная характеристика HCV-инфицированных беременных в современных условиях

При включении в исследование брак не зарегистрирован у $27,8 \pm 3,73\%$ беременных с ХГС против $11,7 \pm 3,05\%$ в группе 2 ($p = 0,002$). В повторном браке состояли $16,7 \pm 5,38\%$ пациенток в подгруппе 1А, $19,6 \pm 5,3\%$ – в 1Б, $6,7 \pm 3,73\%$ – в 2А и ни одного случая в 2Б ($p_{1А,2Б} = 0,038$; $p_{1Б,2Б} = 0,001$). Беременные с ХГС в сравнении с группой 2 чаще имели только общее среднее образование ($26,4 \pm 3,67\%$ против $15,3 \pm 3,42\%$; $p = 0,033$), не имели постоянного места работы ($27,1 \pm 3,7\%$ против $16,2 \pm 3,5\%$; $p = 0,039$), в 2,6 раза больше заняты в сфере обслуживания ($p = 0,004$). На потребление наркотиков в анамнезе указали только пациентки с ХГС – $17,7 \pm 4,63\%$ и $31,6 \pm 5,33\%$ в подгруппах 1А и 1Б ($p_{1А,2А} = 0,007$; $p_{1А,2Б} = 0,002$; $p_{1Б,2А} < 0,001$; $p_{1Б,2Б} < 0,001$). Женщины с ХГС были

больше подвержены пристрастию к курению табака – $60,3 \pm 5,93\%$ и $50 \pm 5,74\%$ случаев в подгруппах 1А и 1Б против $20,8 \pm 5,58\%$ и $24,1 \pm 5,62\%$ в 2А и 2Б ($p_{1А,2А} < 0,001$; $p_{1А,2Б} < 0,001$; $p_{1Б,2А} = 0,005$; $p_{1Б,2Б} = 0,014$), имели раннее начало половой жизни в сравнении с подгруппой 2А ($p < 0,001$). Беременные с ХГС в 1,8 раза чаще использовали календарный метод контрацепции ($49,1 \pm 4,68\%$ против $35,3 \pm 4,8\%$; $p = 0,043$) и имели больше половых партнеров в течение жизни – 5 (3; 9) и 5 (3; 10) в подгруппах 1А и 1Б против 3 (2; 5) и 3 (2; 4) в 2А и 2Б ($p_{1А,2А} = 0,018$; $p_{1А,2Б} < 0,001$; $p_{1Б,2А} = 0,006$; $p_{1Б,2Б} < 0,001$).

Диагностика НСV-инфекции у женщин репродуктивного возраста в $31,6 \pm 5,33\%$ случаев вызвана необходимостью клинико-лабораторного обследования согласно клиническим протоколам при диспансерном наблюдении по беременности и родам. Прегравидарный статус женщин с ХГС характеризуется более высокой долей воспалительных заболеваний половых органов ($18,4 \pm 4,44\%$ в 1Б против $3,5 \pm 2,41\%$ в 2Б; $p = 0,046$), венерических болезней ($6,9 \pm 2,11\%$ против 0% в группе 2; $p = 0,006$), аномальных маточных кровотечений при потреблении наркотиков ($25 \pm 7,22\%$ против $10,1 \pm 2,89\%$ без наркомании; $p = 0,026$). Пациентки с ХГС в сравнении с группой 2 не планируют беременность ($35,4 \pm 3,99\%$ против $16,2 \pm 3,5\%$; $p = 0,001$), паритет которой ассоциирован с промискуитетом ($p = 0,016$) и потреблением наркотиков ($p = 0,004$), чаще прибегают к медицинскому аборту ($37,5 \pm 4,03\%$ против $17,1 \pm 3,57\%$; $p < 0,001$) и делают это дважды и более ($15,3 \pm 3,0\%$ против $4,5 \pm 1,97\%$; $p = 0,007$). Большая доля пациенток с ХГС в анамнезе имела экстренные операции ($31,3 \pm 3,86\%$ против $16,2 \pm 3,5\%$; $p = 0,006$).

Течение беременности и родов при НСV-инфекции

Первый визит в женскую консультацию по беременности был своевременным у $86,8 \pm 4,1\%$ пациенток в подгруппе 1А, $84,2 \pm 4,18\%$ – в 1Б и у всех беременных в 2А и 2Б ($p_{1А,2А} = 0,029$; $p_{1А,2Б} = 0,022$; $p_{1Б,2А} = 0,008$; $p_{1Б,2Б} = 0,007$). Течение беременности у женщин с ХГС в сравнении с группой 2 чаще осложняется неспецифическим вагинитом в I триместре ($30,6 \pm 3,84\%$ против $17,1 \pm 3,57\%$; $p = 0,014$), в III триместре сопровождается ростом частоты инфекций мочевыводящих путей ($7,1 \pm 2,16\%$ против $0,7 \pm 0,7\%$ в I триместре; $p = 0,021$). Женщины с верифицированным ХГС до беременности имели ниже минимальный уровень гемоглобина при анемии (101 (94; 105) г/л в 1Б против 106 (99; 108) г/л в 1А и 102 (98; 106) г/л в 2А; $p_{1А,1Б} = 0,018$; $p_{1Б,2А} = 0,024$), родоразрешены в меньшем сроке гестации (273 (265; 279) дней в 1Б против 278 (272; 283) дней в 2Б; $p = 0,006$) методом кесарева сечения ($44,6 \pm 5,78\%$ в 1Б против $12,1 \pm 4,28\%$ в 2Б; $p = 0,001$). Естественные роды в подгруппе 1Б осложнялись травмой промежности (42,1%) и ни одного случая в 1А и 2А ($p_{1А,1Б} = 0,007$; $p_{1Б,2А} = 0,034$).

Вирусологические и клинико-биохимические характеристики HCV-инфекции у беременных

Сопутствующие инфекционные заболевания имели 16,7±3,11% беременных в группе 1 ($p<0,001$), из них 13,2±2,82% имели только коинфекцию ВИЧ, 2,1±1,19% ГВ, одна – одновременно ВИЧ-инфекцию и ГВ и одна – ВИЧ-инфекцию и ГЕ. Длительное течение ХГС у беременных ассоциировано с коинфекцией ВИЧ ($p=0,032$), в 81±8,56% случаев протекающей в клинической стадии I ($p<0,001$), при этом диагностика ВИЧ-инфекции причинно связана с впервые выявленным ХГС при диспансеризации беременных (100% в 1А против 37,5±12,1% в 1Б; $p=0,035$). Коинфицированные ВГС и ВИЧ беременные в 76,2±9,29% случаев принимают высокоактивную антиретровирусную профилактику ($p=0,002$), что увеличивает уровень CD4-клеток в крови к сроку родов в сравнении с II триместром (774,5 (651; 948) кл/мкл против 596,5 (486; 752) кл/мкл; $p=0,028$). У беременных с ХГС установлена прямая корреляция длительности ВИЧ-инфекции и уровня ЩФ ($r_s=0,94$; $p=0,005$ во II триместре и $r_s=0,74$; $p=0,015$ в 37 недель и более), обратная связь – длительности антиретровирусной терапии до беременности и активности АлАТ и АсАТ в 37 недель и более ($r_s=-0,97$; $p=0,005$).

Среди беременных с патологией печени острый ГЕ выявлен у 5 из 197 (2,5±1,11%) пациенток, в том числе у 1 (0,7±0,7%) женщины с ХГС и 4 (7,5±3,62%) беременных в подгруппе 2А. ГЕ в III триместре гестации ассоциирован с наличием сопутствующих болезней желчного пузыря и желчевыводящих путей (ОШ=20,2; $p=0,004$) и кожного зуда в сроке гестации 32 недели и ранее (ОШ=2,7; $p=0,025$), меньшим сроком родоразрешения ($U=221,5$; $p=0,044$), повышением общего билирубина в крови ($U=120,0$; $p=0,014$), активности ЦДА ($U=194,0$; $p=0,043$) и индекса FIB-4 ($U=221,0$; $p=0,048$).

Генотипом 1 ВГС инфицированы 66,4±3,99% беременных ($p<0,001$). Жалоба на кожный зуд характерна для генотипа 1 ВГС (36,6±5,0% случаев против 14,9±5,19% для генотипа 2 или 3 ВГС; ОШ=3,3; $p=0,014$). Концентрация общего белка в крови при доношенной беременности ниже у инфицированных ВГС генотипа 1 (63,7±4,53 г/л против 65,5±4,02 г/л для генотипа 2 или 3 ВГС; $p=0,045$). Для беременных, инфицированных генотипами 2 или 3 ВГС, в сравнении с пациентками с генотипом 1 ВГС, характерны умеренная степень активности синдрома цитолиза в I триместре (35,3±11,59% против 0%; $p=0,006$), более высокие показатели непрямыи маркеров фиброза печени во II триместре (0,49 (0,42; 1,4) против 0,28 (0,23; 0,35), $p=0,001$ для APRI; 1,03 (0,65; 2,02) против 0,54 (0,39; 0,82), $p=0,021$ для FIB-4) и активность ЦДА выше 90-го перцентиля в III триместре (100% против 9,1±8,67%; $p_{1A}=0,011$).

Непрямые маркеры фиброза печени у HCV-инфицированных пациенток сопряжены с истмико-цервикальной недостаточностью ($42,9 \pm 18,71\%$; $p=0,012$ для $APRI \geq 75\%$ и $FIB-4 \geq 75\%$ во II триместре), количеством эпизодов вульвовагинального кандидоза ($r_s=0,42$; $p_{1A}=0,01$ для $APRI$ и $r_s=0,38$; $p_{1A}=0,021$ для $FIB-4$ в 27–37 недель), меньшим сроком родоразрешения ($r_s=-0,28$; $p=0,015$ для $APRI$ в 27–37 недель), оперативным родоразрешением ($51,4 \pm 8,45\%$; $p=0,044$ для $FIB-4 \geq 75\%$ в 37 недель и более), стрессом плода в родах ($21,1 \pm 9,36\%$; $p=0,032$ для $FIB-4 \geq 75\%$ в 27–37 недель и $21,4 \pm 10,96\%$; $p_{1B}=0,036$ для $APRI \geq 75\%$ в 37 недель и более), родовой травмой ($90 \pm 9,49\%$; $p=0,015$ для $APRI \geq 75\%$ в 27–37 недель), задержкой амниотических оболочек ($33,3 \pm 19,24\%$; $p_{1A}=0,046$ для $FIB-4 \geq 75\%$ в 27–37 недель и $18,2 \pm 8,23\%$; $p=0,035$ для $APRI \geq 75\%$ в 37 недель и более), эндометритом ($20 \pm 6,76\%$; $p=0,012$ для $APRI \geq 75\%$ в 37 недель и более) и анемией в послеродовом периоде ($73,7 \pm 10,1\%$; $p=0,036$ для $APRI \geq 75\%$ в 27–37 недель).

Беременные с ХГС в III триместре имели меньшую активность АДА в крови – $9,4$ ($6,3$; $14,6$) в 1А, $14,1$ ($8,7$; $17,8$) в 1Б, $48,5$ ($39,6$; $52,6$) в 2А, $29,9$ ($19,0$; $40,7$) в 2Б в 27–37 недель ($p_{1A,2A}<0,001$; $p_{1A,2B}=0,006$; $p_{1B,2A}=0,002$; $p_{1B,2B}=0,005$) и $12,3$ ($8,6$; $15,0$) в 1А, $9,0$ ($7,1$; $12,9$) в 1Б, $44,3$ ($32,0$; $48,7$) в 2А, $40,4$ ($33,2$; $45,9$) в 2Б в 37 недель и более ($p_{1A,2A}<0,001$; $p_{1A,2B}<0,001$; $p_{1B,2A}<0,001$; $p_{1B,2B}<0,001$); меньшую активность ЦДА – $7,3$ ($4,8$; $9,3$) в 1А и $5,6$ ($4,0$; $7,0$) в 1Б против $15,6$ ($11,6$; $18,9$) в 2А в 27–37 недель ($p_{1A,2A}=0,001$; $p_{1B,2A}<0,001$), $6,0$ ($4,8$; $8,2$) в 1А и $6,4$ ($4,4$; $7,9$) в 1Б против $13,5$ ($10,2$; $17,5$) в 2А в 37 недель и более ($p_{1A,2A}<0,001$; $p_{1B,2A}<0,001$).

Вирусная нагрузка ВГС возрастает в течение беременности (1150000 (431625 ; 2750000) МЕ/мл в III триместре против 498012 (115000 ; 1500000) МЕ/мл в II триместре; $p=0,006$). Вирусная нагрузка ВГС в II триместре ассоциирована с индексом $FIB-4$ ($r_s=0,79$; $p=0,004$), в III триместре – с длительностью наркомании ($r_s=0,71$; $p_{1A}=0,048$), курением во время беременности ($p=0,047$), промискуитетом ($r_s=0,63$; $p_{1A}=0,005$), коинфекцией ВИЧ ($90,9 \pm 8,67\%$; ОШ=7,6; $p=0,048$), длительностью ХГС ($r_s=0,77$; $p_{1A}=0,01$), генотипом 1 ВГС ($67,9 \pm 5,19\%$; ОШ=2,6; $p=0,017$) и гинекологическими заболеваниями ($73,7 \pm 10,1\%$; ОШ=6,3; $p=0,029$).

Клиническая значимость вирусной нагрузки ВГС установлена для угрожающего выкидыша (>460000 МЕ/мл для генотипа 1 ВГС; $AUC=0,78$; $p=0,038$), угрожающих преждевременных родов ранних (>248000 МЕ/мл; $AUC=0,78$; $p=0,001$) и поздних (>960000 МЕ/мл; $AUC=0,72$; $p=0,02$), цервицита (>612877 МЕ/мл; $AUC=1,0$; $p<0,001$), многоводия (>5283382 МЕ/мл; $AUC=1,0$; $p<0,001$), анемии (>780000 МЕ/мл для генотипа 1 ВГС; $AUC=0,69$; $p=0,003$), острой респираторной инфекции (>536025 МЕ/мл для генотипов 2 или 3 ВГС;

AUC=0,93; $p<0,001$), преждевременных родов (>4827325 МЕ/мл; AUC=1,0; $p<0,001$).

Перинатальные исходы HCV-инфекции

Неблагоприятные исходы родов имели $31,2\pm 2,92\%$ HCV-инфицированных женщин (ОШ=2,5; $p=0,004$). Перинатальные потери у женщин с ХГС составили $2,1\pm 1,2\%$, прямо или опосредованно обусловлены гипербилирубинемией ($p=0,045$) и вагинитом в II триместре ($p=0,021$), острой респираторной инфекцией в III триместре ($p=0,032$), ультразвуковыми признаками портальной гипертензии ($p=0,026$). Ранняя неонатальная смертность HCV-экспонированных новорожденных ассоциирована с воспалительными изменениями последов в сочетании с компенсаторно-приспособительными реакциями ($p=0,006$). Патология раннего неонатального периода у HCV-экспонированных доношенных новорожденных составила $21,4\pm 3,58\%$. Преждевременные роды произошли у $7,8\pm 2,26\%$ женщин с ХГС и ассоциированы с коинфекцией ВИЧ (ОШ=9,0; $p=0,003$).

Перинатальная трансмиссия ВГС у женщин с ХГС составила $5,1\pm 1,87\%$ и обусловлена факторами риска: потребление наркотиков во время беременности (ОШ=14,5; $p_{1A}=0,018$), два и более эпизода острой респираторной инфекции (ОШ=12,2; $p=0,029$), травма шейки матки в родах (ОШ=10,7; $p=0,009$), компенсаторно-приспособительные реакции плаценты (ОШ=8,5; $p=0,013$), уровень прямого билирубина $>5,4$ мкмоль/л в сроке 27–37 недель (AUC=0,86; $p<0,001$) и вирусная нагрузка ВГС >1200000 МЕ/мл в 37 недель и более (AUC=0,72; $p=0,033$).

Этиотропное лечение ХГС после родов получали 20 женщин в подгруппе 1А и 16 женщин в 1Б. Противовирусное лечение сопровождалось снижением активности АлАТ – 41,7 (32,3; 47,0) Е/л до начала лечения, 18,4 (15,1; 27,0) Е/л в период лечения и 14,5 (11,5; 18,2) Е/л после окончания лечения ($p=0,005$ до и в период лечения; $p=0,015$ до и после лечения; $p=0,014$ в период и после лечения) и АсАТ – 34,3 (26,7; 39,0) Е/л до лечения и 21,6 (17,7; 27,6) Е/л в период лечения ($p_{1A}=0,029$), а также достижением устойчивого вирусологического ответа через 24 недели в 100% случаев.

Разработан метод определения вероятности инфицирования ВГС женщин репродуктивного возраста, позволяющий своевременно диагностировать HCV-инфекцию у женщин репродуктивного возраста с последующим диспансерным наблюдением и проведением противовирусного лечения ХГС до беременности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Современная HCV-инфицированная женщина, выполняющая репродуктивную функцию, преимущественно не имеет специального образования ($p=0,033$), занята трудом в сфере обслуживания ($p=0,004$) или не имеет постоянной работы ($p=0,039$), не регистрирует брак ($p=0,002$) или состоит в повторном браке ($p\leq 0,04$), имеет ранний половой дебют ($p<0,001$) и промискуитет ($p\leq 0,02$) без применения барьерных методов контрацепции ($p=0,043$), зависима от наркотиков и курения ($p\leq 0,01$), болеет вирусными инфекционными болезнями с парентеральным механизмом передачи ($p<0,001$). HCV-инфекция у женщин резерва беременности и родов характеризуется сочетанием с воспалительными заболеваниями половых органов ($p_{1Б,2Б}=0,046$), венерическими болезнями ($p=0,006$), аномальными маточными кровотечениями у потребителей наркотиков ($p=0,026$), острой хирургической патологией ($p=0,006$). Из впервые выявленных случаев HCV-инфекции их диагностика у $31,6\pm 5,33\%$ женщин причинно связана с выполнением репродуктивной функции. Репродуктивную функцию HCV-инфицированные женщины реализуют при случайно наступившей беременности ($35,4\pm 3,99\%$, $p=0,001$), паритет которой ассоциирован с промискуитетом ($p=0,016$) и наркотической зависимостью ($p=0,004$); предыдущие беременности преимущественно завершены медицинским абортom ($p<0,001$), в том числе многократно ($p=0,007$) [4, 5, 8, 9, 10, 13, 15, 23, 26, 30, 35].

2. Клиническое течение беременности у женщин с хроническим гепатитом С связано с особенностями их репродуктивного поведения и сопутствующими соматическими и инфекционно-воспалительными заболеваниями: поздней явкой для диспансерного учета по беременности ($p\leq 0,03$), сопутствующей инфекцией мочевыводящих ($p=0,021$) и нижнего отдела половых путей ($p=0,014$). Длительное течение хронического гепатита С связано с анемией при беременности ($p=0,02$), меньшим сроком гестации при родоразрешении ($p=0,006$) преимущественно кесаревым сечением ($p=0,001$), родовой травмой при вагинальных родах ($p\leq 0,03$). Фиброз печени при хроническом гепатите С сопряжен с осложненным течением беременности (истмико-цервикальная недостаточность, $p=0,012$; рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, $p\leq 0,02$; меньший срок родоразрешения, $p=0,015$), родов (оперативное родоразрешение, $p=0,044$; стресс плода в родах, $p\leq 0,04$; родовая травма, $p=0,015$; задержка амниотических оболочек, $p\leq 0,04$), послеродового периода (эндометрит, $p=0,012$; анемия, $p=0,036$). Маркеры вирусного гепатита Е имели $2,5\pm 1,11\%$ беременных с патологией печени, в том числе $0,7\pm 0,7\%$ женщин с хроническим гепатитом С и $7,5\pm 3,62\%$ беременных

без маркеров парентеральных вирусных инфекций. Гепатит Е в III триместре гестации ассоциирован с наличием сопутствующих болезней желчного пузыря и желчевыводящих путей (ОШ=20,2; $p=0,004$) и кожного зуда в сроке гестации 32 недели и ранее (ОШ=2,7; $p=0,025$), меньшим сроком родоразрешения ($p=0,044$), повышением общего билирубина в крови ($p=0,014$), активности цитидиндезаминазы ($p=0,043$) и индекса FIB-4 ($p=0,048$) [2, 6, 10, 12, 14, 18, 19, 20, 25, 26, 27, 29, 33, 36].

3. У беременных женщин длительное течение хронического гепатита С ассоциировано с верифицированной ВИЧ-инфекцией ($p=0,032$), а впервые выявленный хронический гепатит С с впервые установленным ВИЧ-положительным статусом ($p=0,035$). Коинфицированные вирусом гепатита С и ВИЧ беременные женщины имеют клиническую стадию I ВИЧ-инфекции ($81\pm 8,56\%$, $p<0,001$), принимают высокоактивную антиретровирусную профилактику ($76,2\pm 9,29\%$, $p=0,002$) с ростом уровня CD4-клеток в крови к сроку родов ($p=0,028$). Длительное течение ВИЧ-инфекции и короткий курс антиретровирусной терапии до беременности у HCV-инфицированных женщин с наступлением беременности способствует прогрессированию синдрома цитолиза ($p=0,005$). Хронический гепатит С в III триместре характеризуется меньшей активностью в крови аденозиндезаминазы ($p\leq 0,01$) и цитидиндезаминазы ($p<0,001$). Хронический гепатит С у беременных, вызванный преимущественно вирусом гепатита С 1 генотипа ($66,4\pm 3,99\%$, $p<0,001$), проявлялся кожным зудом ($p=0,014$) и к сроку родов гипопроотеинемией ($p=0,045$). Для беременных, инфицированных вирусом гепатита С 2 или 3 генотипа, характерны умеренная степень активности синдрома цитолиза в I триместре ($p=0,006$), признаки фиброза печени во II триместре – индексы APRI (0,49 (0,42; 1,4); $p=0,001$) и FIB-4 (1,03 (0,65; 2,02); $p=0,021$), высокая активность цитидиндезаминазы в III триместре ($p_{1A}=0,011$) [1, 4, 6, 10, 11, 21, 22, 27, 31, 34].

4. Вирусная нагрузка вируса гепатита С в III триместре беременности прямо связана с длительностью наркомании ($p=0,048$), курением во время беременности ($p=0,047$), промискуитетом ($p=0,005$), коинфекцией ВИЧ (ОШ=7,6; $p=0,048$), длительностью хронического гепатита С ($p=0,01$) и генотипом 1 вируса гепатита С (ОШ=2,6; $p=0,017$), сопутствующими гинекологическими заболеваниями (ОШ=6,3; $p=0,029$). Вирусная нагрузка вируса гепатита С у беременных прогрессивно возрастает в течение беременности ($p=0,006$), ассоциирована с фиброзом печени (индекс FIB-4, $p=0,004$). Осложненное течение беременности обусловлено вирусной нагрузкой вируса гепатита С: угрожающий выкидыш (>460000 МЕ/мл; AUC=0,78; $p=0,038$), угрожающие преждевременные роды ранние (>248000 МЕ/мл; AUC=0,78; $p=0,001$) и поздние (>960000 МЕ/мл; AUC=0,72; $p=0,02$), цервицит

(>612877 МЕ/мл; AUC=1,0; $p<0,001$), многоводие (>5283382 МЕ/мл; AUC=1,0; $p<0,001$), анемия (>780000 МЕ/мл; AUC=0,69; $p=0,003$), острая респираторная инфекция (>536025 МЕ/мл; AUC=0,93; $p<0,001$), преждевременные роды (>4827325 МЕ/мл; AUC=1,0; $p<0,001$) [16, 26, 27, 32].

5. Неблагоприятные исходы родов у 31,2±2,92% HCV-инфицированных женщин (ОШ=2,5; $p=0,004$) включают перинатальные потери (2,1±1,2%), преждевременные роды (7,8±2,26%), патологию раннего неонатального периода у доношенных новорожденных (21,4±3,58%), перинатальную трансмиссию вируса гепатита С (5,1±1,87%) и обусловлены социально-поведенческими факторами, поражением печени, сопутствующей ВИЧ-инфекцией, воспалением и компенсаторно-приспособительными реакциями плаценты. К факторам риска перинатальной трансмиссии вируса гепатита С относятся: потребление наркотиков (ОШ=14,5; $p=0,018$), два и более эпизода острой респираторной инфекции (ОШ=12,2; $p=0,029$), травма шейки матки в родах (ОШ=10,7; $p=0,009$), компенсаторно-приспособительные реакции плаценты (ОШ=8,5; $p=0,013$), уровень прямого билирубина >5,4 мкмоль/л в сроке гестации 27–37 недель (AUC=0,86; $p<0,001$) и вирусная нагрузка вируса гепатита С >1200000 МЕ/мл в 37 недель и позже (AUC=0,72; $p=0,033$). Своевременная диагностика хронического гепатита С у женщин репродуктивного возраста позволяет провести противовирусное лечение до беременности с достижением устойчивого вирусологического ответа в 100% случаев и нормализацией биохимических показателей функции печени ($p\leq 0,03$) [3, 5, 7, 8, 9, 10, 17, 24, 28].

Рекомендации по практическому использованию результатов

1. В результате диссертационного исследования установлены факторы риска HCV-инфекции, на основании которых разработана инструкция по применению «Метод определения вероятности инфицирования вирусом гепатита С женщин репродуктивного возраста» [35]. Нами рекомендовано выделять группу риска инфицирования вирусом гепатита С среди женщин репродуктивного возраста с использованием прогностической таблицы, которую заполняют врач-акушер-гинеколог или акушерка смотрового кабинета при проведении диспансерного медицинского осмотра, обращении за медицинской помощью (не чаще 1 раза в год) и по показаниям при выявлении новых факторов риска инфицирования вирусом гепатита С. При опросе женщины необходимо обвести номера диапазонов и суммировать соответствующие им диагностические коэффициенты. Выполнить обследование на маркеры гепатита С у пациенток с диагностическим коэффициентом ≥ -2 баллов, что соответствует высокому риску инфицирования вирусом гепатита С. Результаты исследования рекомендованы к использованию

в учреждениях здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь женщинам репродуктивного возраста.

2. Разработана инструкция по применению «Метод лабораторной диагностики ВИЧ-ассоциированных иммунодефицитных состояний», в которой изложен метод определения активности цитидиндезаминазы у пациентов с ВИЧ-инфекцией посредством индофенольной колориметрической реакции [34]. Нулевое значение активности цитидиндезаминазы в сыворотке крови ВИЧ-инфицированного пациента является показателем иммунодефицитного состояния, что требует повышения частоты исследования иммунного статуса и клинического контроля оппортунистических инфекций. Повышение активности цитидиндезаминазы $>1,5$ МЕ/л является фактором риска активации инфекционного процесса и оппортунистических инфекций, необходим клинический мониторинг оппортунистических инфекций. Результаты исследования предназначены для врачей лабораторной диагностики учреждений здравоохранения, оказывающих помощь пациентам с ВИЧ-инфекцией.

3. В результате диссертационного исследования разработана инструкция по применению «Метод определения вероятности инфицирования вирусом гепатита E беременных» [36]. Вероятность инфицирования вирусом гепатита E беременной с клиническими и лабораторными симптомами нарушения функции печени вычисляется после внесения в формулу или электронную таблицу в MS Excel следующих показателей: возраст беременной (лет), наличие болезней желчного пузыря и желчевыводящих путей, количество тромбоцитов (10^9 /л), активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы в сыворотке крови (Е/л), концентрация общего билирубина в сыворотке крови (мкмоль/л), индекс FIB-4. Беременные с показателем вероятности инфицирования вирусом гепатита E $>0,017$ имеют высокий риск инфицирования вирусом и нуждаются в обследовании на маркеры гепатита E. Результаты исследования предназначены для врачей-акушеров-гинекологов, врачей-инфекционистов, врачей-гастроэнтерологов, иных врачей-специалистов учреждений здравоохранения, оказывающих медицинскую помощь беременным женщинам с патологией печени.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ**Статьи, опубликованные в изданиях, включенных в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований**

1. Активность цитидиндезаминазы у беременных с хроническим вирусным гепатитом С / Т. В. Зновец, К. И. Павлов, С. В. Жаворонок, Л. П. Титов // Мед. журн. – 2015. – № 3. – С. 71–74.
2. Гепатит Е у беременных с патологией печени в Республике Беларусь / Т. В. Зновец, С. В. Жаворонок, Е. И. Барановская, А. А. Арабей // Здравоохранение. – 2016. – № 5. – С. 9–15.
3. Результаты и перспективы лечения хронического вирусного гепатита С / С. В. Жаворонок, В. Р. Гутмане, Д. И. Стратиенко, О. В. Солдатенко, Т. М. Барьяш, Т. В. Зновец, В. М. Мицура, В. Е. Воропаев, И. А. Карпов, Д. Е. Данилов, Е. Н. Яговдик, С. О. Вельгин // Мед. журн. – 2016. – № 3. – С. 66–70.
4. Вирусный гепатит С, впервые выявленный при беременности / Т. В. Зновец, Е. И. Барановская, С. В. Жаворонок, Л. А. Анисько, Е. А. Гошкевич // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2017. – № 2. – С. 15–23.
5. Противовирусная терапия хронического вирусного гепатита С / С. В. Жаворонок, В. Р. Гутмане, Т. В. Зновец, И. В. Юркевич, И. А. Карпов, В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, О. В. Солдатенко, Т. М. Барьяш, Л. А. Анисько, Т. А. Рогачева, Л. В. Сиваченко, Л. С. Жмуровская, С. О. Вельгин, Н. Н. Юровский // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2017. – № 2. – С. 6–14.
6. Клинико-биохимические характеристики и непрямые маркеры фиброза печени у HCV-инфицированных беременных / Т. В. Зновец, С. В. Жаворонок, Е. И. Барановская, Я. О. Кузнецов, И. А. Зновец, А. В. Атаман // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2018. – № 3. – С. 13–18.
7. Перинатальные исходы HCV-инфекции / Т. В. Зновец, Е. И. Барановская, С. В. Жаворонок, И. А. Зновец // Мед. журн. – 2018. – № 4. – С. 57–61.
8. Результаты использования софосбувира в комбинации с ледипасвиром или даклатасвиром для лечения хронического гепатита С в Республике Беларусь / С. В. Жаворонок, В. Р. Гутмане, Т. М. Барьяш, О. В. Солдатенко, Т. В. Зновец, В. М. Мицура, Е. В. Воропаев, Е. Л. Гасич, Е. Н. Яговдик-Тележная, Л. В. Сиваченко, Л. А. Анисько, Л. С. Жмуровская, С. В. Крапивина, Н. Н. Юровский, И. В. Юркевич, И. А. Карпов // Журн. инфектологии. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 77–83.

Статьи в научных сборниках

9. Зновец, Т. В. Медико-социальная характеристика беременных с хроническим вирусным гепатитом С / Т. В. Зновец, Е. И. Барановская, С. В. Жаворонок // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Кулаги. – Минск, 2014. – Вып. IV. – С. 91–93.

10. Зновец, Т. В. Течение беременности и родов у женщин с хроническим вирусным гепатитом С / Т. В. Зновец, Е. И. Барановская, С. В. Жаворонок // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии ; под ред. Л. П. Титова. – Минск, 2014. – Вып. 7. – С. 162–166.

11. Выявление индивидов с высокими значениями фермента цитидиндезаминазы в сыворотке крови / К. И. Павлов, Л. П. Титов, Т. В. Зновец, Т. А. Рогачева, Л. А. Анисько, С. В. Жаворонок // Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием, посвящ. 50-летию медико-профилактич. ф-та : сб. науч. тр., Минск, 22 апр. 2015 г. / Белорус. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. В. Сикорский [и др.]. – Минск, 2015. – С. 297–303.

12. Гепатит Е среди HCV-инфицированных беременных: частота выявления анти-ВГЕ / Т. В. Зновец, Е. И. Барановская, С. В. Жаворонок, А. А. Арабей // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск, 2015. – Вып. V. – С. 55–57.

13. Зновец, Т. В. Прогнозирование высокого риска инфицирования вирусом гепатита С женщин репродуктивного возраста / Т. В. Зновец // Новые исследования молодых ученых – 2017 : сб. рец. науч. работ / Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск, 2017. – С. 111–118.

14. Зновец, Т. В. Течение беременности у HCV-инфицированных женщин / Т. В. Зновец // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики : сб. рец. науч. работ / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Белорус. гос. мед. ун-т ; под ред. А. В. Сикорского, О. К. Дорониной. – Минск, 2017. – Вып. 7. – С. 141–145.

15. Зновец, Т. В. Факторы риска инфицирования вирусом гепатита С женщин репродуктивного возраста / Т. В. Зновец // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2017. – Вып. 10. – С. 30–34.

16. Гепатит С и беременность: клиническое значение вирусной нагрузки / Т. В. Зновец, Е. И. Барановская, С. В. Жаворонок, Л. А. Анисько // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической

безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2018. – Вып. 11. – С. 60–63.

17. Исходы беременности и родов у HCV-инфицированных женщин / Т. В. Зновец, Е. И. Барановская, С. В. Жаворонок, С. К. Клецкий, Е. П. Михневич // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук, Е. А. Улезко. – Минск, 2018. – Вып. 11. – С. 63–67.

Материалы конференций

18. Зновец, Т. В. Влияние HCV-инфекции на течение беременности [Электронный ресурс] / Т. В. Зновец // Современные решения актуальных научных проблем в медицине : материалы II Всерос. XIII Межрегион. с междунар. участием науч. сес. молодых ученых и студентов, Н. Новгород, 18–19 марта 2015 г. / Нижегород. гос. мед. акад. ; редкол.: В. В. Шкарин (гл. ред.) [и др.]. – Н. Новгород, 2015. – С. 26. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

19. Вирусный гепатит E среди различных животных и людей в Республике Беларусь / С. В. Жаворонок, А. А. Арабей, Т. В. Зновец, Е. Н. Яговдик, В. В. Давыдов, П. А. Красочко, К. К. Кюрегян, М. И. Михайлов, Г. И. Алаторцева // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания : материалы III Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Сочи, 1–4 нояб. 2016 г. / Кубан. гос. мед. ун-т [и др.] ; редкол.: В. Н. Городин, Л. И. Жукова, П. В. Лебедев. – М., 2016. – С. 136–138.

20. Автохтонный гепатит E (эпидемиология в группах риска, диагностика, клиника), распространение у животных в Республике Беларусь / С. В. Жаворонок, А. А. Арабей, Е. Н. Яговдик-Тележная, Т. В. Зновец, К. К. Кюрегян, М. И. Михайлов, Г. И. Алаторцева, Л. А. Анисько, Т. А. Рогачева, О. О. Руммо, М. Л. Доценко, О. В. Михайлова, Ю. В. Кашкур, П. А. Красочко, Ю. Д. Борисовец // Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения : материалы XI съезда Всерос. науч.-практ. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Москва, 16–17 нояб. 2017 г. / ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера ; под ред. А. Ю. Поповой. – СПб., 2017. – С. 18.

21. Зновец, Т. В. Генотипы вируса гепатита C: факторы риска инфицирования беременных / Т. В. Зновец, С. В. Жаворонок, Е. И. Барановская // Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения : материалы XI съезда Всерос. науч.-практ. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Москва, 16–17 нояб. 2017 г. / ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера ; под ред. А. Ю. Поповой. – СПб., 2017. – С. 303–304.

22. Зновец, Т. В. Клиническое значение отдельных генотипов вируса гепатита С у беременных / Т. В. Зновец, С. В. Жаворонок, Е. И. Барановская // Обеспечение эпидемиологического благополучия: вызовы и решения : материалы XI съезда Всерос. науч.-практ. о-ва эпидемиологов, микробиологов и паразитологов, Москва, 16–17 нояб. 2017 г. / ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера ; под ред. А. Ю. Поповой. – СПб., 2017. – С. 304.

23. Зновец, Т. В. Социально-поведенческие и медицинские характеристики женщин репродуктивного возраста как факторы риска инфицирования вирусом гепатита С / Т. В. Зновец, С. В. Жаворонок, Е. И. Барановская // Донозоология-17. Проблемы гигиенической донозологической диагностики и первичной профилактики заболеваний в современных условиях : материалы тринадцатой Евраз. науч. конф., С.-Петербург., 14–15 дек. 2017 г. / Науч.-исслед. ин-т гигиены, профпатологии и экологии человека [и др.] ; под ред.: М. П. Захарченко. – СПб., 2017. – С. 225–226.

24. Опыт лечения гепатита С препаратами прямого противовирусного действия / С. В. Жаворонок, В. Р. Гутмане, В. М. Мицура, О. В. Солдатенко, Т. М. Барьяш, Е. Н. Яговдик-Тележная, Е. В. Воропаев, Т. В. Зновец, Н. Н. Юровский, И. А. Карпов // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания : материалы IV Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Сочи, 1–4 ноября 2017 г. / Кубан. гос. мед. ун-т [и др.] ; редкол.: В. Н. Городин, Л. И. Жукова, П. В. Лебедев. – Краснодар, 2017. – С. 98–99.

25. Особенность эпидемиологического процесса HEV-инфекции на современном этапе в Республике Беларусь / С. В. Жаворонок, Е. Н. Яговдик-Тележная, А. А. Арабей, К. К. Кюрегян, М. И. Михайлов, Т. В. Зновец, Г. И. Алаторцева, Л. А. Анисько, Т. А. Рогачева, О. О. Руммо, М. Л. Доценко, Ю. И. Шумский, О. В. Михайлова, Ю. В. Кашкур, П. А. Красочко, Ю. Д. Борисовец // Донозоология-17. Проблемы гигиенической донозологической диагностики и первичной профилактики заболеваний в современных условиях : материалы тринадцатой Евраз. науч. конф., С.-Петербург., 14–15 дек. 2017 г. / Науч.-исслед. ин-т гигиены, профпатологии и экологии человека [и др.] ; под ред.: М. П. Захарченко. – СПб., 2017. – С. 214–216.

26. Социальная и поведенческая характеристики современных HCV-инфицированных женщин / Т. В. Зновец, Е. И. Барановская, С. В. Жаворонок, Е. А. Гошкевич, Т. А. Зеновко // 10 Съезд акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь : материалы, Минск, 9–10 нояб. 2017 г. – [Опубл. в журн.] Репродуктив. здоровье. Вост. Европа. – 2017. – Т. 7, № 5. – С. 779–781.

27. Гепатит С у беременных женщин / Т. В. Зновец, С. В. Жаворонок, Е. И. Барановская, Я. О. Кузнецов, И. А. Зновец // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания : материалы V Всерос. междисциплинар.

науч.-практ. конф. с междунар. участием, Сочи, 30 окт.–2 нояб. 2018 г. / Кубан. гос. мед. ун-т [и др.] ; редкол.: В. Н. Городин, Л. И. Жукова, П. В. Лебедев. – Сочи, 2018. – С. 99–101.

28. Зновец, Т. В. Гепатит С у беременных: факторы риска перинатальной трансмиссии / Т. В. Зновец, С. В. Жаворонок, Е. И. Барановская // Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания : материалы V Всерос. междисциплинар. науч.-практ. конф. с междунар. участием, Сочи, 30 окт.–2 нояб. 2018 г. / Кубан. гос. мед. ун-т [и др.] ; редкол.: В. Н. Городин, Л. И. Жукова, П. В. Лебедев. – Сочи, 2018. – С. 97–98.

29. Зновец, Т. В. Клиническое значение позднего послеродового периода у HCV-инфицированных женщин [Электронный ресурс] / Т. В. Зновец // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. ст. Респ. науч.-практ. конф. и 27-й итоговой науч. сес. Гомел. гос. мед. ун-та, Гомель, 2–3 нояб. 2017 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Гомел. гос. мед. ун-т ; редкол.: А. Н. Лызигов [и др.]. – Гомель, 2018. – С. 301–302. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

Тезисы докладов

30. Зновец, Т. В. Медико-социальные факторы и механизм инфицирования вирусом гепатита С беременных женщин / Т. В. Зновец // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2015 : 69 науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых с междунар. участием, Минск, 15–17 апр. 2015 г. : тез. докл. / Белорус. гос. мед. ун-т ; ред. О. К. Кулага, Е. В. Барковский. – Минск, 2015. – С. 27.

31. Serum adenosine deaminase activity in patients with viral infections [Electronic resource] / L. P. Titov, K. I. Pavlov, T. V. Znovets, T. A. Rogacheva, L. A. Anisko, G. M. Davidovich, L. M. DuBuske // Abstr. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Congress, Vienna, Austria, 11–15 June 2016. – [Pub.] Allergy. – 2016. – Vol. 71, suppl. 102. – P. 313. – Mode of access: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/all.12974/epdf>. – Date of access: 11.05.2018.

32. Znovets, T. Clinical significance of viral load of hepatitis C virus in pregnant women [Electronic resource] / T. Znovets, S. Zhavoronok, E. Baranovskaya // The 28th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Madrid, Spain, 21–24 april 2018. – Mode of access: https://www.escmid.org/escmid_publications/escmid_elibrary/?q=Znovets&id=2173&L. – Date of access: 13.06.2018.

33. Клинические и молекулярно-генетические варианты вирусного гепатита Е в Республике Беларусь / С. В. Жаворонок, В. В. Давыдов, А. А. Арабей, М. И. Михайлов, К. К. Кюрегян, А. А. Карлсен, Ю. В. Кашкур, С. И. Марчук, Т. В. Зновец, Г. И. Алаторцева, Е. Л. Гасич, Ю. И. Шумский, Е. Н. Яговдик-Тележная, Л. А. Анисько, Т. А. Рогачева, М. Л. Доценко,

Л. С. Жмуровская, С. В. Крапивина, П. А. Красочко, Д. С. Борисовец // Актуальные вопросы инфекционной патологии : тез. III Межрегион. форума специалистов совместно с заседанием профильной комис. М-ва здравоохранения Рос. Федерации по специальности «инфекционные болезни», С.-Петерб., 25–26 апр. 2018 г. / М-во здравоохранения Рос. Федерации [и др.] ; редкол.: Е. В. Эсауленко, А. А. Сухорук. – М., 2018. – С. 51–52.

Инструкции по применению

34. Метод лабораторной диагностики ВИЧ-ассоциированных иммунодефицитных состояний: инструкция по применению № 020-0516 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 20.05.2016 / К. И. Павлов, Л. П. Титов, А. Е. Гончаров, О. О. Янович, Т. В. Зновец, С. В. Жаворонок ; Белорус. гос. мед. ун-т, Респ. науч.-практ. центр эпидемиологии и микробиологии. – Минск, 2016. – 9 с.

35. Метод определения вероятности инфицирования вирусом гепатита С женщин репродуктивного возраста : инструкция по применению № 112-1117 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 01.12.2017 / Е. И. Барановская, Т. В. Зновец, С. В. Жаворонок, Е. А. Гошкевич, И. Л. Шиптенко ; Белорус. гос. мед. ун-т, 3-я гор. клин. больница им. Е. В. Клумова. – Минск, 2017. – 6 с.

36. Метод определения вероятности инфицирования вирусом гепатита Е беременных : инструкция по применению № 103-1018 : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 30.11.2018 / Т. В. Зновец, С. В. Жаворонок, Е. И. Барановская, А. А. Арабей, К. И. Павлов, В. В. Давыдов, Е. А. Гошкевич, Л. З. Шереметьева, Т. А. Зеновко ; Белорус. гос. мед. ун-т, 3-я гор. клинич. больница им. Е. В. Клумова. – Минск, 2018. – 6 с.

Знавец Таццяна Уладзіміраўна
Цяжарнасць і роды ў жанчын з вірусным гепатытам С

Ключавыя словы: вірус гепатыту С, цяжарнасць, роды, перынатальны зыход, фактар рызыкі.

Мэта даследавання: устанавіць фактары рызыкі і распрацаваць метады вызначэння верагоднасці інфікавання вірусам гепатыту С жанчын рэпрадуктыўнага ўзросту на падставе вивучаных медыка-сацыяльных характарыстык HCV-інфікаваных цяжарных жанчын у сучасных умовах, сувязі клінічнага цячэння і зыходаў цяжарнасці і родаў з хранічным гепатытам С.

Метады даследавання: клінічны, імунаферментны аналіз, метады праточнай цытафлюарыметрыі, палімеразная ланцуговая рэакцыя, біяхімічны, бактэрыяскапічны, бактэрыялагічны, інструментальны, гісталагічны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: устаноўлены медыцынскія і сацыяльныя характарыстыкі HCV-інфікаваных цяжарных жанчын у сучасных умовах. Устаноўлены асаблівасці клінічнага цячэння і зыходы цяжарнасці і родаў у HCV-інфікаваных жанчын. Даследаваны вірусалагічныя і клініка-біяхімічныя асаблівасці хранічнага гепатыту С у цяжарных жанчын, спадарожныя вірусныя захворванні, у тым ліку ВІЧ-інфекцыя, гепатыт В і гепатыт Е, а таксама клінічнае значэнне непрых маркераў фіброзу печані ў цяжарных з хранічным гепатытам С. Вызначаны фактары рызыкі і распрацаваны метады вызначэння верагоднасці інфікавання вірусам гепатыту С жанчын рэпрадуктыўнага ўзросту.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: распрацаваны і ўкаранёны ў практычную ахову здароўя інструкцыі па ўжыванні «Метады вызначэння верагоднасці інфікавання вірусам гепатыту С жанчын рэпрадуктыўнага ўзросту», «Метады лабараторнай дыягностыкі ВІЧ-асацыяваных імунадэфіцытных станаў», «Метады вызначэння верагоднасці інфікавання вірусам гепатыту Е цяжарных».

Галіна прымянення: акушэрства і гінекалогія, інфекцыйныя хваробы.

РЕЗЮМЕ

Зновец Татьяна Владимировна **Беременность и роды у женщин с вирусным гепатитом С**

Ключевые слова: вирус гепатита С, беременность, роды, перинатальный исход, фактор риска.

Цель исследования: установить факторы риска и разработать метод определения вероятности инфицирования вирусом гепатита С женщин репродуктивного возраста на основании изученных медико-социальных характеристик HCV-инфицированных беременных женщин в современных условиях, связи клинического течения и исходов беременности и родов с хроническим гепатитом С.

Методы исследования: клинический, иммуноферментный анализ, метод проточной цитофлюориметрии, полимеразная цепная реакция, биохимический, бактериоскопический, бактериологический, инструментальный, гистологический, статистический.

Полученные результаты и их новизна: установлены медицинские и социальные характеристики HCV-инфицированных беременных женщин в современных условиях. Установлены особенности клинического течения и исходы беременности и родов у HCV-инфицированных женщин. Исследованы вирусологические и клинико-биохимические особенности хронического гепатита С у беременных женщин, сопутствующие вирусные заболевания, в том числе ВИЧ-инфекция, гепатит В и гепатит Е, а также клиническое значение не прямых маркеров фиброза печени у беременных с хроническим гепатитом С. Определены факторы риска и разработан метод определения вероятности инфицирования вирусом гепатита С женщин репродуктивного возраста.

Рекомендации по использованию: разработаны и внедрены в практическое здравоохранение инструкции по применению «Метод определения вероятности инфицирования вирусом гепатита С женщин репродуктивного возраста», «Метод лабораторной диагностики ВИЧ-ассоциированных иммунодефицитных состояний», «Метод определения вероятности инфицирования вирусом гепатита Е беременных».

Область применения: акушерство и гинекология, инфекционные болезни.

SUMMARY

Znovets Tatyana Vladimirovna **Pregnancy and childbirth in women with viral hepatitis C**

Key words: hepatitis C virus, pregnancy, childbirth, perinatal outcome, risk factor.

Purpose of the study: to establish risk factors and develop a method for determining the probability of infection with the hepatitis C virus of women of reproductive age on the basis of the studied medical and social characteristics of HCV-infected pregnant women in modern conditions, the relationship of the clinical course and outcomes of pregnancy and labor with chronic hepatitis C.

Research methods: clinical, enzyme-linked immunosorbent assay, flow cytometry method, polymerase chain reaction, biochemical, bacterioscopic, bacteriological, instrumental, histological, statistical.

The results and their novelty: the medical and social characteristics of HCV-infected pregnant women in modern conditions are established. The clinical course and outcomes of pregnancy and labor in HCV-infected women have been established. The virological and clinical-biochemical features of chronic hepatitis C in pregnant women, associated viral diseases, including HIV infection, hepatitis B and hepatitis E, as well as the clinical significance of indirect markers of liver fibrosis in pregnant women with chronic hepatitis C were studied. Risk factors have been identified and a method has been developed for determining the probability of infection with the hepatitis C virus of women of reproductive age.

Recommendations for use: instructions for use “Method for determining the probability of infection with the hepatitis C virus of women of reproductive age”, “Method for laboratory diagnosis of HIV-associated immunodeficiency states”, “Method for determining the probability of infection with the hepatitis E virus of pregnant women” have been developed and put into practical public health care.

Application area: obstetrics and gynecology, infectious diseases.

Репозиторий БГМУ

Подписано в печать 24.04.19. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Хероx office».
Ризография. Гарнитура «Times».
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,57. Тираж 60 экз. Заказ 238.

Издатель и полиграфическое исполнение: учреждение образования
«Белорусский государственный медицинский университет».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий № 1/187 от 18.02.2014.
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.