

ОПТИМІЗАЦІЯ СИСТЕМИ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ПРИ ГЕПАТИТІ В

МУДРА Ю.С.¹, МУДРИЙ С.І.²

¹Національний університет охорони здоров'я України
імені П.Л. Шупика, м.Київ

²КНП «Київський міський центр репродуктивної
та перинатальної медицини»

Мета дослідження. Визначити ефективність оптимізованої тактики ведення вагітності при гепатиті В. **Матеріал і методи дослідження.** Для визначення ризику акушерського і перинатального ризику необхідно визначити медико-соціальні показники, провести додаткові обстеження для оцінки перебігу гепатиту В, стану судинної регуляції, якості життя, рівня тривоги та депресії. При підвищеному ризику ускладнень, залежно від виявлених змін, рекомендується організаційно-лікувальні заходи: рекомендаціями по здоровому способу життя, консультація психолога і психокорекція, глутамат аргініну, сполука магнію з вітаміном В6, пероральні та вагінальні пробіотики. **Результати дослідження.** Проведена перевірка ефективності застосування рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу, продемонструвала позитивний вплив на загальний стан та самопочуття жінки, покращення мікробіоцинозу піхви та кишківника, стану системи гемостазу та ендотелію судин, підвищення якості життя пацієнток, зниження рівня тривоги та депресії, що у сукупності дозволило досягти поставленої мети – знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень (плацентарної недостатності, дистресу та затримки росту плода, передчасних пологів, крововтрати в пологах, асфіксії та порушень адаптації у новонародженого). **Висновки.** Отримані результати та відсутність побічних ефектів дозволяють рекомендувати запропонований лікувально-профілактичний комплекс до широкого застосування в акушерсько-гінекологічній практиці.

Ключові слова: гепатит В, вагітність, акушерські та перинатальні ускладнення, прогнозування, лікування

Вірусний гепатит – широко поширена інфекція, яка вражає як вагітних, так і невагітних. Поширеність інфекції вірусу гепатиту В різна у географічних регіонах. Майже половина населення світу мешкає в районах високої ендемічності гепатиту В. Близько двох мільярдів людей було інфіковано, і наразі діагноз хронічного вірусного гепатиту В встановлено у близько 240 мільйонів людей по всьому світу. З них у 20–30 % розвиваються ускладнення, включаючи цироз печінки чи гепатоцелюлярну карциному, від чого щорічно помирають приблизно 650000 людей [1]. Контагіозність вірусу гепатиту В у 100 разів більша, ніж вірусу імунодефіциту людини за умови гемоконтактного розповсюдження [1, 2, 3]. В даний час немає остаточно ефективного лікування інфекції, викликаной вірусом гепатиту

В і метою лікування є зменшення гістологічного пошкодження гепатоцитів шляхом досягнення стійкого придушення реплікації вірусів і, таким чином, запобігання прогресування цирозу печінки, кінцевої стадії захворювання печінки, гепатоцелюлярної карциноми тощо [4]. Нині найбільш ефективною стратегією зменшення захворюваності та смертності, пов'язаних із цією інфекцією, є профілактика шляхом імунізації. Імунізація новонароджених дітей значно знизила рівень передачі вірусу [5, 6].

На сьогоднішній день накопичено недостатньо даних про вплив материнської інфекції вірусу гепатиту В на перебіг і результати вагітності, а результати опублікованих досліджень цього питання суперечливі: є роботи, у яких не виявлено

зв'язок між несприятливими наслідками вагітності та наявністю вірусного гепатиту В у матері, у той же час ціла низка авторів вказують на більш високий показник гестаційної та перинатальної патології при HBV інфекції (дистрес-синдром плода, передчасні пологи, асфіксія при народженні) [7, 8, 9, 10], а тому немає і уніфікованої тактики ведення вагітності. Отже, оптимізація системи ведення вагітності при гепатиті В шляхом удосконалення діагностики та лікування є актуальним завданням сучасного акушерства.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Визначити ефективність оптимізованої тактики ведення вагітності при гепатиті В.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Запропонована оптимізована тактика ведення вагітності при гепатиті В полягає в наступному.

При вагітності призначення лікування ВГВ або перегляд його схем (зміна препаратів), профілактика вертикальної трансмісії нуклеотидними/нуклеозидними аналогами (НА) у III триместрі (24-28 тижнів) проводиться лікарем-інфекціоністом.

Для визначення ризику акушерського і перинатального ризику необхідно визначити медико-соціальні показники, провести додаткові обстеження для оцінки перебігу ВГВ (активне носійство, рівень АлАт), стану судинної регуляції (рівень NO, ендотеліну-1, D-димеру), якості життя (опитувальники WHOQOL-BREF та CLDQ), рівня тривоги та депресії за шкалою HADS. При підвищеному ризику ускладнень, залежно від виявлених змін, рекомендується наступні організаційно-лікувальні заходи.

Перш за все, рекомендації по відмові від шкідливих звичок, збалансованому харчуванню, прогулянках на свіжому повітрі, дотримання режиму праці та відпочинку, дозовані фізичні навантаження, сон 7-8 годин на добу.

Враховуючи гепатопротекторні, нейропротекторні, антиоксидантні та ендотеліпротекторні властивості до терапевтичного комплексу включено глутамат аргініну, що призначається за схемою: тричі на добу 0,75 г таблетованої форм, термін лікування 2 тижні, починаючи з 22 тижнів вагітності. Також рекомендовано використовувати сполуку магнію з вітаміном В6, який додатково до інших позитивних ефектів сприяє кращому всмоктуванню Mg та доступу його в клітину. Режим застосування наступний.

Препарат використовується у таблетованій формі (1 таблетка містить 470 мг лактату дигідрату, що відповідає 48 мг Mg²⁺, та 5 мг піридоксину гідрохлориду - вітамін В6) 2 таблетки 2 рази на добу (загальна добова доза біля 200 мг Mg²⁺ та 10 мг вітамін В6) з 22 тижнів вагітності протягом 30 дб.

Пацієнткам з субклінічними та клінічними проявами тривоги та депресії рекомендована консультація психотерапевта з призначенням відповідної психокорекції (групова терапія, музикотерапія, кататиміомагітивні індивідуальні сеанси психотерапії).

Для жінок з виявленими порушеннями мікробіоценозу піхви рекомендовано, за необхідності, санація відповідно до результатів обстеження та комплексний прийом вагінального та кишкового пробіотика з високим вмістом *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, що сприяє покращенню стану цілісного мікробіому організму, відновленню функції імунокомпетентних клітин, посилюючи імунітет.

Для перевірки ефективності запропонованого комплексу відібрані 60 вагітних жінок з ВГВ з розрахованим високим ризиком акушерських і перинатальних ускладнень. Методом рандомізації жінок розподілено на 2 групи: основна – 30 пацієнток, ведення вагітності яких доповнювали рекомендованим комплексом заходів, та група порівняння – 30 вагітних з веденням вагітності згідно клінічних рекомендацій МОЗ України.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До проведеного лікування пацієнтки з ВГВ обох груп часто мали скарги, що можуть трактуватись як клінічні прояви ВГВ (рис. 1). Проведене лікування за рекомендованою схемою дозволило достовірно знизити частоту скарг у пацієнток основної групи при незначному статистично недостовірному покращенні окремих показників у жінок групи порівняння.

В динаміці рекомендованого лікування вдалось дещо покращити функціональні можливості печінки, що відобразилось на лабораторних показниках її стану. Знизився загальний білірубін, рівень трансаміназ (в основній групі АлАТ 58,3±6,1 од/л до лікування і 40,2±6,8 од/л після лікування, p<0,05) з відповідним зростанням коефіцієнту де Рітиса, знизився рівень холестерину (з 6,05±0,47 до 4,35±0,42 ммоль/л, p<0,05) та зросла кількість тромбоцитів (з 178,2±19,3 до 238,5±21,2 10⁹/л, p<0,05).



Рисунок 1 – Динаміка частоти скарг після проведеного лікування за групами обстежених пацієнток, %

До лікування при мікроскопічному дослідженні піхвових виділень у пацієнток обох груп спостерігали високу частоту запальної реакції та виявлення патогенної та умовно-патогенної мікрофлори, серед якої переважала кокова інфекція, гриби рода *Candida*, *Chlamidia* *Trahomatis*, що вимагало відповідної етіотропної терапії. Використання пероральних та вагінальних пробіотиків у вагітних основної групи дозволило зменшити дискомфортні відчуття, пов'язані з

ШКТ, що позитивно позначилось на загальному стані пацієнток. Значно покращився мікробний пейзаж піхви, відмічалось зростання вмісту *Lactobacillus spp.* та пригнічення патогенної та умовно-патогенної флори, достовірно знизилась частота клінічних симптомів бактеріального вагінозу та відповідних скарг пацієнток (табл. 1), відповідні покращення стану пацієнток групи порівняння були менш вираженими.

Таблиця 1. Частота симптомів бактеріального вагінозу до та після лікування, абс.ч. (%).

Показник	Основна група, n= 30		Група порівняння, n= 30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Критерії Amsel:				
Патологічні виділення з неприємним запахом	11 (36,7)	2 (6,7)* #	10 (33,3)	7 (23,3)
pH вагінального виділення > 4,5	13 (43,3)	3 (10,0)*	12 (40,0)	10 (33,3)
позитивний амінотест	11 (36,7)	3 (10,0)*	11 (36,7)	7 (23,3)
виявлення «ключових» клітин	14 (46,7)	4 (13,3)*	13 (43,3)	9 (30,0)
Скарги:				
свербіж статевих органів	14 (46,7)	4 (13,3)*	12 (40,0)	8 (26,7)
печія	10 (33,3)	2 (6,7)*	8 (26,7)	6 (20,0)
диспареунія	5 (16,7)	2 (6,7)	6 (20,0)	4 (13,3)

Примітка. * - достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок до лікування ($p < 0,05$); # - достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок групи порівняння ($p < 0,05$)

Після застосування рекомендованого комплексу лікувально-профілактичних заходів зменшилась протромботична спрямованість системи гемостазу, на тлі зростання кількості тромбоцитів відмічено достовірне зниження їх агрегаційної здатності (табл. 2) та вмісту D-димеру (з

215,3±11,7 до 184,5±9,6 мг/л, $p<0,05$), тоді як у пацієток групи порівняння зберігалась протромботична напруженість. Достовірне зниження фактору Віллебранда (від 1,08±0,14 U/ml до 0,98±0,21 U/ml, $p<0,05$) свідчить про поліпшення стану судинного ендотелію.

Таблиця 2. Окремі показники системи гемостазу та ендотеліальної функції у вагітних з гепатитом В до та після лікування

Показник	Основна група, n= 30		Група порівняння, n= 30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Агрегаційна функція тромбоцитів, %	76,9 ±4,2	61,5 ±3,2*	73,2 ±3,8	70,6 ±4,0
Фактор фон Віллебранда, U/ml	1,08 ±0,14	0,73 ±0,10*	1,07 ±0,15	0,98 ±0,21
D-димер, мг/л	215,3 ±11,7	184,5 ±9,6*	210,7 ±10,4	205,2 ±8,9
Ет-1, пг/мл	18,3 ±2,1	10,3 ±1,8*#	16,3 ±1,6	17,6 ±2,3
NO, γ/моль	1,6 ±0,26	2,9 ±0,34*#	1,8 ±0,31	1,6 ±0,29

Примітки: * - достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок до лікування ($p<0,05$);

- достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок групи порівняння ($p<0,05$)

Про покращення ендотеліальної функції у пацієток основної групи свідчать також позитивні зміни основних маркерів стану ендотелію: відносне зниження вмісту ендотеліну-1 та підвищення концентрації NO (див. табл. 3). У жінок групи порівняння ознаки ендотеліальної дисфункції зберігались в динаміці вагітності. Так, рівень Ет-1 склав 17,6±2,3 пг/мл проти 10,3 ±1,8 пг/мл у пацієток основної групи ($p<0,05$), вміст NO - 1,6 ±0,29 проти 2,9 ±0,34 відповідно ($p<0,05$).

Покращання в результаті запропонованого лікувально-профілактичного комплексу заходів з включенням методик психокорекції, загального стану, самопочуття, зниження частоти скарг, обумовлених розладами порушеннями стану ШКТ, печінки, дисбактеріозом, позитивно відобразились на самосприйнятті свого стану, якості життя та психо-емоційному стані пацієток основної групи.

Так проведено двічі (до та після лікування) анкетування згідно опитувальника якості життя, пов'язаного зі здоров'ям, WHOQOL-BREF (табл.

3), встановило підвищення ЯЖ у жінок основної групи за всіма доменами, причому бальна оцінка за доменами фізичного та психічного здоров'я, соціальних відносин та самооцінки задоволення здоров'ям суттєво вища не тільки відносно показника до лікування, а і відносно відповідного значення, отриманому при повторному анкетуванні пацієток групи порівняння.

Аналіз результатів анкетування за опитувальником ЯЖ при хронічних захворюваннях печінки CLDQ (табл. 4) також продемонстрував суттєве покращення ЯЖ в динаміці рекомендованого лікування за доменами AS Абдомінальні симптоми (5,38±0,21 балу при другому анкетуванні проти 4,25±0,34 балу при першому та 4,46±0,36 балу у групі порівняння при повторному опитуванні, $p<0,05$); EF Емоційна функція ; WO Тривога (5,49±0,37 балу проти 4,81±0,42 та 5,1±0,33 балу відповідно, $p<0,05$). Слід відмітити, що у групі порівняння за деякими доменами ЯЖ в динаміці вагітності навіть мала тенденцію до погіршення.

Таблиця 3. Оцінка якості життя вагітних з ВГВ в динаміці лікування згідно опитувальника WHOQOL-BREF, оцінка за шкалою 0-100 балів.

Домени	Основна група, n= 30		Група порівняння, n= 30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
D1	41,6 ±4,8	65,9 ±4,5*#	44,3 ±5,2	47,3 ±4,2
D2	51,7 ±3,8	72,6 ±5,4*#	49,7 ±6,1	52,8 ±4,9
D3	52,9 ±4,8	70,6 ±4,5*#	56,1 ±5,3	54,4 ±6,3
D4	44,2 ±4,0	54,3 ±5,2	46,7 ±5,6	45,2 ±4,3
Q1	2,15 ±0,28	3,10 ±0,30*	2,14 ±0,32	2,46 ±0,30
Q2	2,41 ±0,38	4,07 ±0,45*#	2,48 ±0,36	2,44 ±0,42

Примітки: D1 Фізичне здоров'я; D2 Психічне здоров'я; D3 Соціальні відносини; D4 Навколишнє середовище; Q1 Самооцінка якості життя; Q2 Самооцінка задоволення здоров'ям;

* - достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок до лікування ($p < 0,05$);

- достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок групи порівняння ($p < 0,05$)

Таблиця 4. Оцінка якості життя вагітних з ВГВ в динаміці лікування згідно опитувальника CLDQ, бали

Домени	Основна група, n= 30		Група порівняння, n= 30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
AS	4,25 ±0,34	5,38 ±0,21*#	4,18 ±0,37	4,46 ±0,36
FA	3,64 ±0,29	4,33 ±0,25	3,62 ±0,28	3,45 ±0,41
SS	4,43 ±0,37	5,32 ±0,31	4,46 ±0,38	4,55 ±0,34
AC	4,81 ±0,42	5,49 ±0,37	4,93 ±0,35	5,14 ±0,33
EF	4,18 ±0,34	5,12 ±0,28*	4,23 ±0,36	4,46 ±0,38
WO	3,35 ±0,23	4,56 ±0,28*#	3,39 ±0,25	3,42 ±0,37

Примітки: AS Абдомінальні симптоми ; FA Втома ;

SS Загальні симптоми ; AC Життєдіяльність ; EF Емоційна функція ; WO Тривога;

* - достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок до лікування ($p < 0,05$);

- достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок групи порівняння ($p < 0,05$)

Рекомендований комплекс лікувально-профілактичних заходів дозволив суттєво знизити рівень тривоги та депресії. Так, згідно шкали HADS частота тривоги (клінічної та субклінічної) знизилась більш ніж у 2 рази (з 60,0 % до 26,7 %, $p < 0,05$), при цьому клінічно виражена тривога була лише у 1 (3,3 %) пацієнтки. У полови-

ни пацієнток групи порівняння при повторному опитуванні все ще діагностувалась тривога (проти 63,3 % при першому анкетуванні, $p > 0,05$). Частота депресії також суттєво знизилась в основній групі з 50,0 % до 23,3 ($p < 0,05$), причому клінічно вираженої депресії не встановлено. У групі порівняння лише одна пацієнтка з субклінічно

вираженою депресією отримала при повторному анкетуванні результат менше 8 балів (норма), останні залишилися на тому ж рівні.

Інтегральним результатом, який демонструє досягнення поставленої мети застосування рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу, можна вважати зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень (табл. 5). Суттєво знизилась відносно групи порівняння такі показники, як плацентарна недостатність

(16,7 проти 36,7 %, $p < 0,05$) та її клінічні прояви дистрес плода (13,3 проти 33,3 %, $p < 0,05$) і ЗРП (6,7 проти 23,3 %, $p < 0,05$). Суттєво знизилась також частота крововтрат в пологах (3,3 проти 16,7 %, $p < 0,05$). Покращення стану плода продемонструвало зниження частоти асфіксії новонароджених (10,0 % проти 26,7 %, $p < 0,05$), та зменшення у 3 рази долі дітей з порушеннями адаптації раннього неонатального періоду ($p < 0,05$).

Таблиця 5. Частота акушерських і перинатальних ускладнень, абс.ч. (%).

Ускладнення	Основна група, n= 30	Група порівняння, n= 30
Анемія II пол.	7 (23,3)	11 (36,7)
Гестаційний діабет	4 (13,3)	6 (20,0)
Загроза передчасних пологів	4 (13,3)	7 (23,3)
Плацентарна недостатність	5 (16,7)*	11 (36,7)
Дистрес плода	4 (13,3)*	10 (33,3)
ЗРП	2 (6,7)*	7 (23,3)
Преєклампсія	3 (10,0)	6 (20,0)
Багатоводдя	3 (10,0)	8 (26,7)
Кесарів розтин	3 (10,0)	7 (23,3)
Передчасні пологи	2 (4,0)	7 (23,3)
Дистрес плода в пологах	3 (10,0)	7 (23,3)
Крововтрата вище фізіологічної (більше 0,5 % маси тіла)	1 (3,3)*	5 (16,7)
Асфіксія новонароджених	3 (10,0)*	8 (26,7)
Маса тіла при народженні менше 2500 г	3 (10,0)	6 (20,0)
Порушення періоду адаптації	3 (10,0)*	9 (30,0)

Примітка. * - достовірна різниця відносно значення показника вагітних жінок групи порівняння ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

На основі проведених комплексних досліджень і встановлених ланок патогенезу акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ВГВ запропоновано диференційовану тактику ведення цього контингенту вагітних, що включає проведення додаткових обстежень, оцінку ЯЖ та психоемоційного стану, рекомендації по здоровому способу життя, консультування психологом та психокорекція. До терапевтичного комплексу включено глутамат аргініну, сполуку магнію з вітаміном В6 та пероральні та вагінальні пробіотики.

Проведена перевірка ефективності застосування рекомендованого лікувально-профілактичного комплексу, продемонструвала позитивний вплив на загальний стан та самопочуття жінки, покращення мікробіоцинозу піхви та кишківника, стану системи гемостазу та ендотелію судин, підвищення ЯЖ пацієнток, зниження рівня тривоги та депресії, що у сукупності дозволило досягти поставленої мети – знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень (плацентарної недостатності, дистресу плода та ЗРП, передчасних пологів, крововтрати в пологах, асфіксії та порушень адаптації у новонароджено-

го). Отримані результати та відсутність побічних ефектів дозволяють рекомендувати запропонований лікувально-профілактичний комплекс до широкого застосування в акушерсько-гінекологічній практиці.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Castillo E, Murphy K, Van Schalkwyk J. No. 342-Hepatitis B and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(3):181-90.
2. Buchanan C, Tran TT. Management of chronic hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2010 Aug;14(3):495-504.
3. Kaić B, Vilibić-Cavlek T, Filipović SK, Nemeth-Blazić T, Pem-Novosel I, Vucina VV, et al. Epidemiology of viral hepatitis. *Acta Med Croatica.* 2013 Oct;67(4):273-9.
4. Pisano MB, Giadans CG, Flichman DM, Rñ VE, Preciado MV, Valva P. Viral hepatitis update: Progress and perspectives. *World J Gastroenterol.* 2021 Jul 14;27(26):4018-4044. doi: 10.3748/wjg.v27.i26.4018.
5. Pawlowska M, Pniewska A, Pilarczyk M, Kozielowicz D, Domagalski K. Prophylaxis of vertical HBV infection. *Expert Opin Drug Saf.* 2016 Oct;15(10):1361-8.
6. Rijckborst V, Janssen HL. The role of interferon in hepatitis B therapy. *Curr Hepat Rep.* 2010 Nov;9(4):231-8.
7. Ma X, Sun D, Li C, Ying J, Yan Y. Chronic hepatitis B virus infection and preterm labor (birth) in pregnant women-an updated systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2018; 90(1):93-100. doi: 10.1002/jmv.24927.
8. Tan J, Mao X, Zhang G, et al. Hepatitis B surface antigen positivity during pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat.* 2018; 25(11): 1372-1383.
9. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021; 18(2):117-130.
10. Tse KY, Ho LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. *J Hepatol.* 2005; 43(5): 771-5.

SUMMARY

OPTIMIZATION OF THE PREGNANCY MANAGEMENT SYSTEM IN HEPATITIS B

MUDRA Yu.S.¹, MUDRY S.I.²

¹Shupyk National University of Health Care of Ukraine. Kyiv

²CNE "Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine"

Purpose. To determine the effectiveness of optimized pregnancy management tactics for hepatitis B. **Materials and methods.** To determine the risk of obstetric and perinatal risk, it is necessary to determine medical and social indicators, conduct additional examinations to assess the course of hepatitis B, the state of vascular regulation, quality of life, anxiety and depression levels. At an increased risk of complications, depending on the detected changes, organizational and therapeutic measures are recommended: healthy lifestyle recommendations, psychologist consultation and psychocorrection, arginine glutamate, a combination of magnesium with vitamin B6, oral and vaginal probiotics. **Results.** The verification of the effectiveness of the use of the recommended treatment and prevention complex demonstrated a positive effect on the general condition and well-being of the woman, improvement of microbiocenosis of the vagina and intestines, the state of the hemostasis system and vascular endothelium, improvement of the quality of life of the patients, reduction of the level of anxiety and depression, which collectively made it possible to achieve the set the goal is to reduce the frequency of obstetric and perinatal complications (placental insufficiency, fetal distress and growth retardation, premature birth, blood loss during childbirth, asphyxia and adaptation disorders in the newborn). **Conclusion.** The obtained results and the absence of side effects allow recommending the proposed treatment-prophylactic complex for wide use in obstetrics and gynecology practice.

Key words: hepatitis B, pregnancy, obstetric and perinatal complications, prognosis, treatment