DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.10.3.023>
УДК 616-036+618.33+616.36-002

Матейко Г.Б., Матвисив М.В.

Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Ивано-Франковск, Украина

Matejko H., Matvisiv M.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Прогнозирование внутриутробного инфицирования плода у беременных женщин с хроническим гепатитом С

Predicting Intrauterine Fetal Infection in Pregnant Women with Chronic Hepatitis C

Резюме

Работа посвящена изучению факторов риска внутриутробного инфицирования плода у беременных женщин с хроническим гепатитом С на основе анализа клинико-лабораторных данных, занесенных в прогностическую карту с целью прогнозирования риска внутриутробного инфицирования плода.

Ключевые слова: беременные женщины, хронический гепатит С, ко-ВИЧ-инфекция, факторы риска внутриутробного инфицирования плода.

Abstract

The work is dedicated to the study of risk factors for intrauterine infection of the fetus in pregnant women with chronic hepatitis C based on the analysis of clinical and laboratory data entered in the prognostic chart in order to predict the risk of intrauterine infection of the fetus.

Keywords: pregnant women, chronic hepatitis C, co-HIV-infection, risk factors for intrauterine infection of the fetus.

■ ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современной мировой медицины является НСВ-инфекция, которая является частой причиной хронических заболеваний печени, цирроза, а во время беременности – материнско-плодовой инфекции [1–3].

Вирусом гепатита С (ВГС) инфицировано от 200 млн до 1 млрд человек в мире, среди них у около 350 млн наблюдаются признаки хронического поражения печени [4–6]. С ВИЧ-инфекцией, по оценке ВОЗ, живет примерно 36,7 млн человек. Фактически можно констатировать пандемию ГС, которая по своим масштабам и количеству инфицированных в 4–5 раз превышает распространенность ВИЧ-инфекции [5].

Украина относится к региону со средним уровнем распространения гепатита С. По данным ВОЗ, на Украине примерно 3% граждан инфицированы ВГС, что составляет около 1,17 млн [4, 5], а инфицированность ВГС беременных женщин – 2,17% [4]. Однако реально частота может отличаться из-за отсутствия планового регламентированного приказом обследования беременных на антитела к ВГС.

На Украине в последние годы наблюдается тенденция к росту числа беременных, инфицированных ВИЧ и парентеральными гепатотропными вирусами, с риском перинатальной передачи инфекции от матери к ребенку [1, 7]. Частота выявления маркеров ВГС среди ВИЧ-инфицированных беременных на Украине составляет 18,25% [4].

Риск передачи ВГС от матери к ребенку составляет в среднем 5%, а частота вертикальной передачи ВГС у ВИЧ-положительных беременных достигает 11% [2, 8, 9].

По данным литературных источников, факторами, которые повышают риск передачи вируса ГС от матери к ребенку, являются: высокая вирусемия ($\geq 10^6$ коп/мл), развитие острого ГС в III триместре беременности, коинфекция ГС + ВИЧ, преждевременный разрыв плодного пузыря, разрыв родовых путей во время родов, продолжительность безводного промежутка более 6 часов, TORCH-инфекции у беременной, преждевременная отслойка плаценты, вредные привычки, в частности употребление инъекционных наркотиков и курение, повышающие проницаемость фетоплацентарного барьера [7, 10, 11].

Известно, что риск инфицирования плода ВГС во время родов составляет 3–5%, а внутриутробно (трансплацентарно) – менее 1%, при грудном вскармливании – 0–1% [2]. Четко прослеживается зависимость перинатальной передачи ВГС от вирусной нагрузки (ВН) у матери (25–40%) и патологии плаценты [11, 12].

Количество детей, инфицированных перинатально ВГС, превышает число зарегистрированных случаев болезни, так как основной формой инфекционного процесса при перинатальном инфицировании является латентное вирусоносительство, которое можно установить только при лабораторном обследовании. Поэтому сегодня на Украине определить действительную частоту реализации передачи ВГС от матери ребенку невозможно [13].

Следовательно, возникает необходимость разработать способ прогнозирования внутриутробного инфицирования плода (ВУИ) у беременных группы риска, что позволит своевременно диагностировать врожденную инфекцию и разработать соответствующую тактику диспансерного наблюдения за такими детьми.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Разработать способ прогнозирования внутриутробного инфицирования плода у беременных женщин с хроническим гепатитом С, инфицированных и не инфицированных ВИЧ, с высокой точностью прогноза, который будет прост и доступен к практическому применению и реализуется путем анализа множественных факторов, способствующих передаче инфекции от матери к плоду.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировали течение и последствия беременности у женщин с хроническим ГС (ХГС), инфицированных и не инфицированных ВИЧ. При обследовании 3762 беременных с отрицательным ВИЧ-статусом ХГС диагностирован у 102 женщин, а при обследовании 192 беременных с положительным ВИЧ-статусом – у 30.

Диагностика гепатита С базировалась на осмотре органов и систем, общеклинических результатах исследования и современных методах лабораторной диагностики (ИФА, ПЦР). Среди основных критериев оценивали показатели репликативной активности вируса и активность воспалительного процесса в печени. Изучали динамику этих показателей в зависимости от триместра беременности, степени иммуносупрессии, обусловленной ВИЧ.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Мы определяли частоту потенциально опасных факторов риска исследованием типа случай – контроль, рассчитывали частоту выявленных факторов риска в группах матерей, в которых произошла передача ВГС ребенку, и в тех, в которых она не состоялась. Степень влияния отдельных факторов риска определяли по величине относительного риска (RR), определяли их 95%-ный доверительный интервал (95% CI), достоверность результатов (p) по t-критерию Стьюдента. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Данные, представленные в табл. 1, свидетельствуют о том, что среди беременных женщин, родивших инфицированных детей, высокая степень вирусемии ВГС ($>10^5$ коп/мл) была у $100,0 \pm 00,00\%$, а у родивших неинфицированных – $38,5 \pm 4,41\%$ ($p < 0,01$). Риск ВУИ плода при высокой степени вирусемии повышался в 2,60 раза ($RR=2,60$; 95% CI 2,07–3,25).

Иммуносупрессия, обусловленная ВИЧ, диагностирована у $71,4 \pm 17,07\%$ женщин, родивших инфицированных детей, и только у $18,9 \pm 3,54\%$ женщин, которые родили неинфицированных детей ($p < 0,01$). Риск ВУИ плода при наличии иммунодефицита повышался в 3,79 раза ($RR=3,79$; 95% CI 2,09–6,88).

Инфицированных ВГС детей родили $71,4 \pm 17,07\%$ женщин с ХГС + ВИЧ против $22,1 \pm 3,76\%$ женщин с указанной коинфекцией, родивших здоровых детей ($p < 0,05$). Риск ВУИ повышался при наличии ВИЧ-инфекции в 3,23 раза ($RR=3,23$; 95% CI 1,82–5,73).

Нарушение приема ВААРТ по поводу ВИЧ-инфекции имело место у $71,4 \pm 17,07\%$ беременных, родивших инфицированных детей, против $15,6 \pm 3,28\%$ у родивших здоровых детей ($p < 0,01$). Риск развития ВУИ плода при этом повышался в 4,59 раза ($RR=4,59$; 95% CI 2,46–8,57).

У $71,4 \pm 17,07\%$ женщин, которые родили инфицированных детей, были вредные привычки, а среди тех, кто родил неинфицированных детей, они отмечены у $18,0 \pm 3,48\%$ ($p < 0,01$). Риск ВУИ при наличии указанного фактора повышался в 3,96 раза ($RR=3,96$; 95% CI 2,17–7,23).

Задержка внутриутробного развития плода (ЗВУР) по данным УЗИ наблюдалась у $28,6 \pm 17,07\%$ беременных, родивших инфицированных ВГС младенцев, и только у $3,3 \pm 1,61\%$ родивших неинфицированных детей ($p < 0,05$). Риск инфицирования плода при наличии данного патологического состояния повышался в 8,71 раза ($RR=8,71$; 95% CI 1,91–39,72).

Таблица 1

Частота и относительный риск инфицирования плода ВГС при наличии потенциально опасных факторов риска у беременных

Table 1
Frequency and relative risk of fetal infection with HCV in the presence of potentially dangerous risk factors in pregnant women

Факторы риска	Женщины, которые родили инфицированных ВГС детей, n=7		Женщины, которые родили не инфицированных ВГС детей, n=122		RR	95% CI	p
	абс. ч.	% (P±m _p)	абс. ч.	% (P±m _p)			
ВН ВГС >10 ⁵ коп/мл в III триместре	7	100,0±00,00	47	38,5±4,41	2,60	2,07–3,25	<0,01
Уровень CD4+ Т-лимфоцитов <500 клеток у ВИЧ-инфицированных женщин	5	71,4±17,07	23	18,9±3,54	3,79	2,09–6,88	<0,01
ВИЧ-инфекция	5	71,4±17,07	27	22,1±3,76	3,23	1,82–5,73	<0,05
Нарушение приема ВААРТ	5	71,4±17,07	19	15,6±3,28	4,59	2,46–8,57	<0,01
Вредные привычки матери	5	71,4±17,07	22	18,0±3,48	3,96	2,17–7,23	<0,01
ЗВУР плода	2	28,6±17,07	4	3,3±1,61	8,71	1,91–39,72	<0,05
Дистресс плода	6	85,7±13,23	16	13,1±3,06	6,54	3,78–11,03	<0,001
Плацентарная дисфункция	7	100,0±00,00	25	20,5±3,65	4,88	3,44–6,92	<0,001
Преждевременная отслойка плаценты	3	42,9±18,70	3	2,5±1,40	17,43	4,27–71,20	<0,001
Преждевременное отхождение околоплодных вод	2	28,6±17,07	27	22,1±3,76	1,29	0,38–4,36	>0,05
Безводный промежуток более 6 часов	2	28,6±17,07	13	10,7±2,79	2,68	0,75–9,64	>0,05
Преждевременные роды	4	57,1±18,70	8	6,6±2,24	8,71	3,45–22,03	<0,001

Примечание: p – достоверность разницы между показателями у беременных женщин, которые родили инфицированных и неинфицированных детей.

Дистресс плода по данным УЗИ наблюдали у 85,7±13,23% женщин, которые родили инфицированных ВГС младенцев, а у тех, которые родили неинфицированных, – в 13,1±3,06% случаев (p<0,001). Риск инфицирования плода при наличии данного патологического состояния повышался в 6,54 раза (RR=6,54; 95% CI 3,78–11,03).

У всех 100,0±00,00% матерей, родивших инфицированных ВГС детей, диагностирована плацентарная дисфункция, а среди родивших неинфицированных – у 20,5±3,65% (p<0,001). Риск ВУИ плода при наличии данного фактора повышался в 4,88 раза (RR=4,88; 95% CI 3,44–6,92).

Преждевременная отслойка плаценты происходила у 2,5±1,40% женщин, которые родили здоровых детей, против 42,9±18,70% женщин, у которых дети рождались инфицированными (p<0,001). При наличии указанного осложнения родов риск ВУИ повышался в 17,43 раза (RR=17,43; 95% CI 4,27–71,20).

Преждевременное отхождение околоплодных вод было у 28,6±17,07% женщин, родивших инфицированных детей, против 22,1±3,76% женщин, которые родили неинфицированных (p>0,05). Риск ВУИ повышался в 1,29 раза (RR=1,29; 95% CI 0,38–4,36).

Безводный промежуток более 6 часов имел место у 28,6±17,07% женщин, у которых дети были инфицированы, против 10,7±2,79%

женщин, у которых дети родились неинфицированными ($p > 0,05$). Риск ВУИ при наличии данного фактора увеличивался в 2,68 раза ($RR = 2,68$; 95% CI 0,75–9,64).

У женщин, которые родили инфицированных детей, преждевременные роды произошли в $57,1 \pm 18,70\%$ случаев против $6,6 \pm 2,24\%$ среди родивших здоровых детей ($p < 0,001$). При наличии указанного фактора повышался риск развития ВУИ плода в 8,71 раза ($RR = 8,71$; 95% CI 3,45–22,03).

Таким образом, анализ полученных результатов свидетельствует о том, что при наличии перечисленных материнских, акушерских и плодовых факторов риска частота ВУИ плода ВГС была достоверно выше, чем у женщин, родивших неинфицированных детей.

На следующем этапе исследования на основе полученных результатов относительного риска (RR) потенциально опасных факторов ВУИ плода у беременных женщин с ХГС мы создали рабочую карту прогнозирования ВУИ плода, представленную в табл. 2.

У беременных женщин с ХГС каждый фактор риска оценивали в баллах в зависимости от показателя RR: факторы, показатель относительного риска которых был высоким, оценивали в 5 баллов, те, показатель которых был меньше, – в 4 и 3 балла соответственно, а те, показатель которых был низким, – в 2 балла (табл. 2).

Риск ВУИ плода ВГС у женщин с ВИЧ-отрицательным статусом является высоким при сумме баллов 23–33, умеренным – при 12–22, низким – при ≤ 11 баллов. У женщин с ВИЧ-положительным статусом высокий риск ВУИ плода при сумме баллов 22–43, умеренный – при 21–13, низкий – при ≤ 12 баллов.

Таблица 2

Рабочая карта прогнозирования внутриутробного инфицирования плода у беременных женщин с ХГС

Table 2

Worksheet for predicting intrauterine fetal infection in pregnant women with chronic hepatitis C

№ п/п	Потенциально опасные факторы риска	RR	Прогностический балл
Материнские			
1	Нарушение схемы приема ВААРТ	4,59	4
2	Уровень CD4+ Т-лимфоцитов < 500 клеток/мкл	3,79	3
3	ВИЧ-инфекция	3,23	3
4	Вредные привычки матери	3,96	3
5	ВН ВГС $> 10^5$ коп/мл в III триместре	2,60	2
Плодовые			
6	ЗВУР плода	8,71	5
7	Дистресс плода	6,54	5
Акушерские			
8	Преждевременная отслойка плаценты	17,43	5
9	Преждевременные роды	8,71	5
10	Плацентарная дисфункция	4,88	4
11	Преждевременное отхождение околоплодных вод	1,29	2
12	Безводный промежуток более 6 часов	2,68	2

■ ВЫВОДЫ

Факторами риска внутриутробного инфицирования плода являются: материнские – вирусная нагрузка ВГС $>10^5$ коп/мл в III триместре беременности, нарушения схемы приема высокоактивной антиретровирусной терапии, ВИЧ-инфекция, уровень CD4+ Т-лимфоцитов <500 клеток/мкл, вредные привычки матери; плодовые – задержка внутриутробного развития плода, дистресс плода; акушерские – преждевременная отслойка плаценты, преждевременные роды, плацентарная дисфункция, безводный промежуток более 6 часов, преждевременное отхождение околоплодных вод.

Использование в практической работе лечебных учреждений предложенной прогностической карты с балльной оценкой суммарных факторов риска для каждой беременной будет способствовать раннему прогнозированию внутриутробного инфицирования плода у беременных женщин с хроническим гепатитом С, что позволит своевременно диагностировать врожденную инфекцию и обеспечить диспансерное наблюдение за такими детьми.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Domashenko O.N., Cherkasova T.I., Skorik S.B. (2017) Gepatity u beremennyh [Hepatitis in pregnant women]. *Mediko-social'nye problemy sem'i*, no 22 (1), pp. 44–47.
2. Zajcev I.A. (2017) Virusnye gepatity u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Viral hepatitis in women of reproductive age]. *Aktual'naya infektologiya*, vol. 5, no 3, pp. 123–128.
3. Bernstein H.B., Dunkelberg J.C., Leslie K.K. (2018) Hepatitis C in Pregnancy in the Era of Direct-acting Antiviral Treatment: Potential Benefits of Universal Screening and Antepartum Therapy. *Clin. Obstet. Gynecol.*, no 61, pp. 146–156.
4. (2018) *Gepatit C v Ukraini: epidemiologichna charakteristika ta ocinka tyagarya* (za rezul'tatami danih z riznih dzherel). Centr gromads'kogo zdorov'ya MOZ Ukraini [Hepatitis C in Ukraine: epidemiological characteristics and severity assessment (based on data from various sources)]. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine]. [Electronic resource]. Available at: <https://phc.org.ua/sites/default/files/uploads/files/VGC-2018.pdf>.
5. Golubovs'ka O.A., Visoc'ka O.I., Bezrodna O.V. (2017) Rol' pervinnoi medichnoi dopomogi hovorim na gemokontaktni infekcii (VII-infekciya ta gepatity Vi S) [The role of primary health care for patients with bloodborne infections (HIV infection and hepatitis B and C)], no 1 (87), pp. 5–8.
6. Post J.J. (2017) Update on hepatitis C and implications for pregnancy. *Obstet. Med.*, no 10, pp. 157–160.
7. Bdyuleva A.V. (2014) Klinicheskie osobennosti techeniya hronicheskogo gepatita C u beremennyh na fone VICH-infekcii [Clinical features of the course of chronic hepatitis C in pregnant women affected by HIV infection]. *Zdorov'e zhenshchiny*, no 5, pp. 141–143.
8. Cervino L., Hynicka L.M. (2018) Direct-acting antivirals to prevent vertical transmission of viral hepatitis C: when is the optimal time to treat? *Ann. Pharmacother.*, no 52, pp. 1152–1157.
9. Chappell C.A., Hillier S.L., Crowe D. (2018) Hepatitis C virus screening among children exposed during pregnancy. *Pediatrics*, no 141, pp. 1–8.
10. Kabinda J.M., Akilimali T.S., Miyanga A.S. (2015) Hepatitis B, hepatitis C and HIV in pregnant women in the community in the Democratic Republic of Congo. *World J. AIDS*, no 5, pp. 124–130.
11. Cabot C.A., Stoszec S.K., Quarieri J. (2013) Mother-to-child transmission of hepatitis C virus (HCV) among HIV/HCV-coinfected women. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.*, no 2, pp. 126–135.
12. Tovo P.-A., Calitri C., Scolfaro C. (2016) Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World J. Gastroenterol.*, no 22, pp. 1382–1392.
13. Shadrin O.G., Chernega N.F., Dyukareva S.V. (2014) Kliniko-paraklinichni osoblivosti perebigu gepatitov V i S u ditej rann'ogo viku z perinatal'nim infikuванням [Clinical and paraclinical features of the course of hepatitis B and C in young children with perinatal infection]. *Neonatologiya, hirurgiya ta perinatal'na medicina*, vol. 4, no 2 (12), pp. 96–100.

Подана/Submitted: 30.08.2021

Принята/Accepted: 30.09.2021

Контакты/Contacts: maranamv@gmail.com; pediatry_inf@ifnmu.edu.ua