

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЫСОКОГО РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА С ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Зновец Т. В.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

Реферат. Согласно данным ВОЗ, проблема гепатита С (ГС) затрагивает более 150 миллионов человек, большинство из которых не знают о своей инфекции [1, 2]. На диспансерном учете в Республике Беларусь состоят 44 тыс. пациентов с хроническим гепатитом С (ХГС) и ежегодно диагностируют 4 тыс. новых случаев инфицирования. Неуклонно растущая заболеваемость ГС, высокая частота развития хронических форм, наличие заболеваний с минимальными и стертыми клиническими проявлениями, значительное «омоложение» ГС обуславливает необходимость разработки информативных методов диагностики инфицирования вирусом гепатита С (ВГС) женщин репродуктивного возраста.

Цель исследования: разработать прогностическую таблицу для оценки высокого риска инфицирования ВГС женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы. После получения письменного информированного согласия в исследование включены 255 беременных, состоявших на диспансерном учете в женских консультациях г. Минска. Основную группу (*группа 1*) составили беременные женщины с верифицированным ГС (N = 144). Критерии включения в эту группу: верифицированный диагноз ГС. Группу сравнения (*группа 2*) составили беременные без лабораторных маркеров вирусных инфекций с парентеральным механизмом передачи (N = 111). Для определения факторов риска инфицирования ВГС женщин репродуктивного возраста нами оценивались социальные и поведенческие характеристики, структура экстрагенитальной патологии, репродуктивная функция, наличие в анамнезе хирургических вмешательств, переливания компонентов крови и гинекологических заболеваний у пациенток исследуемых групп.

Статистическую обработку данных производили при помощи программы Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Для описания качественных признаков вычисляли долю (P) и ошибку доли (Sp) признака, для их сравнения использовали метод максимального правдоподобия хи-квадрат (χ^2), точный критерий Фишера (ТКФ). Определяли отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой (ОШ) и его 95 % доверительный интервал (95 % ДИ). Нормальность распределения количественных признаков оценивали тестами Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднее квадратическое отклонение ($M \pm SD$), критерий Стьюдента (t), при

ненормальном — медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля), критерий Манна–Уитни (U). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Для определения диагностической информативности признаков и их диапазонов использовали метод А. Вальда, А. А. Генкина и формулу С. Кульбака [2]. Пограничные значения суммы баллов, разделяющие пациенток на группы низкого и высокого риска инфицирования ВГС, определены с помощью ROC-анализа.

Результаты и обсуждение. Возраст беременных различался между группами ($p = 0,02$) и составил в группе 1 $29,6 \pm 4,73$ лет, в группе 2 — $28,2 \pm 4,59$ лет. При включении в исследование брак не зарегистрирован у 40 ($27,8 \pm 3,73\%$) беременных группы 1 против 13 ($11,7 \pm 3,05\%$) беременных группы 2 ($\chi^2 = 9,83$; $p = 0,002$). В повторном браке состояло больше ($\chi^2 = 10,51$; $p = 0,003$) пациенток с ХГС в сравнении с группой 2 — 19 ($13,2 \pm 2,82\%$) и 3 ($2,7 \pm 1,54\%$) соответственно. Среди беременных с ХГС было больше ($\chi^2 = 4,54$; $p = 0,03$) пациенток, получивших только общее среднее образование — 38 ($26,4 \pm 3,67\%$) случаев в группе 1 против 17 ($15,3 \pm 3,42\%$) в группе 2, и меньше ($\chi^2 = 9,55$; $p = 0,002$) женщин с высшим образованием — 50 ($34,7 \pm 5,7\%$) против 60 ($54,1 \pm 4,73\%$) случаев соответственно. Среднее специальное образование имели 50 ($34,7 \pm 5,7\%$) пациенток в группе 1 и 33 ($29,7 \pm 4,34\%$) — в группе 2, общее базовое образование — 5 ($3,5 \pm 1,53\%$) женщин и одна соответственно, начальное образование — один случай в группе 1.

До ухода в отпуск по беременности не работало больше пациенток группы 1 в сравнении с группой 2 ($\chi^2 = 4,26$; $p = 0,04$), что составило 39 ($27,1 \pm 3,7\%$) случаев против 18 ($16,2 \pm 3,5\%$). По роду профессиональной деятельности в 2,6 раза больше ($\chi^2 = 8,18$; $p = 0,004$) работающих женщин с ХГС были заняты в сфере обслуживания (37 ($35,2 \pm 4,66\%$) в группе 1 и 16 ($17,2 \pm 3,91\%$) в группе 2) и в 2,7 раза меньше ($\chi^2 = 6,85$; $p = 0,009$) занимали должности в секторе экономики в сравнении с НСВ-негативными беременными (12 ($11,4 \pm 3,1\%$) и 24 ($25,8 \pm 4,54\%$) соответственно).

На употребление наркотиков в анамнезе указали 36 ($25,0 \pm 3,61\%$) пациенток группы 1, в группе 2 не выявлено ни одного случая наркотической зависимости (ТКФ; $p < 0,001$). Женщины с ХГС были больше подвержены пристрастию к курению табака в сравнении с группой 2 — 79 ($54,9 \pm 4,15\%$) и 25 ($22,5 \pm 3,96\%$) случаев соответственно ($\chi^2 = 27,1$; $p < 0,001$). Длительность курения была больше среди беременных с ХГС и составила 11 (8; 14,5) лет, в группе 2 — 6 (2; 10) лет ($U = 396,5$; $p < 0,001$).

Возраст начала половой жизни был меньше ($U = 5554,0$; $p < 0,001$) в группе 1 в сравнении с группой 2 и составил 17 (16; 18) и 18 (17; 19) лет. Беременные с ХГС имели больше ($U = 4924,0$; $p < 0,001$) половых партнеров в течение жизни в сравнении с группой 2 — 5 (3; 10) и 3 (2; 5). Женщины группы 1 меньше ($\chi^2 = 4,58$; $p = 0,03$) пользовались контрацепцией

в сравнении с пациентками группы 2 — 114 ($79,2 \pm 3,38$ %) против 99 ($89,2 \pm 2,95$ %). Частота использования презерватива составила 44 ($38,6 \pm 4,56$ %) случая в группе 1 и 51 ($51,5 \pm 5,02$ %) — в группе 2, гормональной контрацепции — 10 ($8,8 \pm 2,65$ %) и 12 ($12,1 \pm 3,28$ %), внутриматочной контрацепции — 4 ($3,5 \pm 1,72$ %) и 1 ($1,0 \pm 1,0$ %) соответственно. Предпочтение физиологическим методам контрацепции, в частности прерванному половому акту, отдавали в 1,8 раз больше ($\chi^2 = 4,11$; $p = 0,04$) пациенток с ХГС в сравнении с HCV-отрицательными женщинами — 56 ($49,1 \pm 4,68$ %) случаев против 35 ($35,3 \pm 4,8$ %) соответственно.

Соматическая патология выявлена у 114 ($79,2 \pm 3,38$ %) и 91 ($82 \pm 3,65$ %) беременных соответственно группам (табл.1).

Таблица 1

Экстрагенитальная патология у беременных исследуемых групп, n (P ± Sp, %)

Патология	Группа 1 (N = 144)	Группа 2 (N = 111)
Инфекционные заболевания	25 ($17,4 \pm 3,16$) ¹	0
Новообразования	2 ($1,4 \pm 0,98$)	4 ($3,6 \pm 1,77$)
Болезни крови	0	3 ($2,7 \pm 1,54$)
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	17 ($11,8 \pm 2,67$) ²	34 ($30,6 \pm 4,37$)
Невротические и соматоформные расстройства	5 ($3,5 \pm 1,53$)	9 ($8,1 \pm 2,59$)
Болезни нервной системы	1 ($0,7 \pm 0,7$)	1 ($0,9 \pm 0,9$)
Болезни глаза и его придаточного аппарата	39 ($27,1 \pm 3,7$)	41 ($36,9 \pm 4,58$)
Болезни системы кровообращения	37 ($25,7 \pm 3,16$)	30 ($27,0 \pm 4,21$)
Болезни органов дыхания	25 ($17,4 \pm 3,16$)	17 ($15,3 \pm 3,42$)
Болезни органов пищеварения	31 ($21,5 \pm 3,42$)	26 ($23,4 \pm 4,02$)
Болезни кожи и подкожной клетчатки	3 ($2,1 \pm 1,19$)	1 ($0,9 \pm 0,9$)
Болезни костно-мышечной системы	4 ($2,8 \pm 1,37$)	5 ($4,5 \pm 1,97$)
Болезни мочевыделительной системы	10 ($6,9 \pm 2,11$)	8 ($7,2 \pm 2,45$)
Врожденные аномалии	7 ($4,9 \pm 1,8$)	7 ($6,3 \pm 2,31$)

Примечание :¹ — статистически значимые различия с группой 2 (ТКФ; $p < 0,001$);
² — статистически значимые различия с группой 2 ($\chi^2 = 13,88$; $p < 0,001$).

Структура сопутствующих инфекций у HCV-инфицированных беременных представлена коинфекцией ВИЧ — 21 ($14,6 \pm 2,94$ %) случай, вирусным гепатитом В (ВГВ) — у 3 женщин, отрубевидным лишаем — один случай, ВИЧ-инфекцией и ВГВ — один случай. Согласно клинической классификации ВОЗ (2006 г.) клиническая стадия I диагностирована у большинства ВИЧ-инфицированных пациенток — 17 ($81,0 \pm 8,56$ %) случаев. ВИЧ-инфекция стадии II манифестировала рецидивирующими инфекциями дыхательных путей у одной пациентки с длительностью заболевания 7 лет. Клиническая стадия III выявлена в двух случаях: у одной пациентки с диагностированной ВИЧ-инфекцией во время настоящей беременности, рецидивирующим кандидозом полости рта и острым язвенно-

некротическим периодонтитом, у другой — с рецидивирующим орофарингеальным кандидозом, перенесенным опоясывающим лишаем и стажем ВИЧ-инфекции 10 лет. Клиническая стадия IV была у одной пациентки с перенесенным до беременности инфильтративным туберкулезом легких и стажем ВИЧ-инфекции 8 лет.

Возраст наступления менархе был сопоставим — 13 (13; 14) лет в обеих группах. Гинекологические заболевания в анамнезе имели 122 ($84,7 \pm 3,0$ %) пациентки в группе 1 и 80 ($72,1 \pm 4,26$ %) в группе 2 ($\chi^2 = 6,09$; $p = 0,01$). Невоспалительные заболевания половых органов выявлены у 76 (52,8%) и 59 (53,2%) женщин соответственно. В структуре невоспалительных заболеваний половых органов в обеих группах доминировала патология шейки матки — 58 ($40,3 \pm 4,09$ %) и 49 ($44,1 \pm 4,71$ %) случаев соответственно. До беременности эктопию шейки матки лечили 24 из 53 ($45,3 \pm 6,84$ %) пациенток в группе 1 и 20 из 46 ($43,5 \pm 7,31$ %) — в группе 2. Бесплодие предшествовало настоящей беременности в 23 ($16 \pm 3,06$ %) и 12 ($10,8 \pm 2,95$ %) случаях соответственно группам. Женщины с ХГС страдали вторичным бесплодием в 17 ($73,9 \pm 9,16$ %) случаях, что в 5,7 раза чаще (ТКФ; $p = 0,03$) в сравнении с HCV-отрицательными пациентками ($n = 4$; $33,3 \pm 13,6$ %). Аномальные маточные кровотечения наблюдались у 20 ($13,9 \pm 2,88$ %) женщин в группе 1 и 11 ($9,9 \pm 2,83$ %) — в группе 2, эндометриоз — в трех и одном случаях, апоплексия яичника — у четырех и одной пациенток соответственно.

Пациентки с ХГС чаще ($\chi^2 = 4,51$; $p = 0,03$) отмечали воспалительные заболевания половых органов в анамнезе в сравнении с пациентками группы 2 — 23 ($16,0 \pm 3,06$ %) против 8 ($7,2 \pm 2,45$ %) случаев соответственно. Хроническим сальпингоофоритом страдали 22 ($15,3 \pm 3,0$ %) пациентки в группе 1 и 8 ($7,2 \pm 2,45$ %) — в группе 2 ($\chi^2 = 4,12$; $p = 0,04$). Абсцесс бартолиновой железы имела одна женщина с ХГС. Доброкачественные новообразования представлены лейомиомой матки (по 6 случаев в каждой группе) и новообразованием яичника (два случая в группе 1 и четыре — в группе 2).

Заболевания, передаваемые половым путем, в анамнезе имели 70 ($48,6 \pm 4,17$ %) женщин в группе 1 и 43 ($38,7 \pm 4,62$ %) — в группе 2. Перенесенные до беременности венерические заболевания выявлены у 10 ($6,9 \pm 2,11$ %) женщин с ХГС и ни у одной HCV-отрицательной пациентки (ТКФ; $p = 0,006$), при этом гонорее и сифилис перенесли 2 и 8 ($5,6 \pm 1,92$ %) пациенток с ХГС соответственно. В анамнезе хламидиоз отметили 18 ($12,5 \pm 2,76$ %) беременных группы 1 и 6 ($5,4 \pm 1,88$ %) — группы 2, уреаплазмоз — 19 ($13,2 \pm 2,82$ %) и 4 ($3,6 \pm 1,55$ %) соответственно, микоплазмоз — 6 ($4,2 \pm 1,67$ %) и 4 ($3,6 \pm 1,55$ %), генитальный герпес — 16 ($11,1 \pm 2,62$ %) и 7 ($6,3 \pm 2,31$ %), папилломавирусную инфекцию — 13

(9,0 ± 2,72 %) и 18 (16,2 ± 3,5 %), трихомониаз — по три случая в каждой группе.

Среди беременных с ХГС преобладали ($\chi^2 = 4,41$; $p = 0,04$) повторно-беременные женщины по сравнению с группой 2 — 106 (73,6 ± 3,67 %) против 68 (61,3 ± 4,62 %). Число беременностей в анамнезе у пациенток группы 1 было больше ($U = 6675,0$; $p = 0,02$) в сравнении с пациентками группы 2, в частности 57 (39,6 ± 4,08 %) и 29 (26,1 ± 4,17 %) женщин соответственно группам имели две беременности и более ($\chi^2 = 5,08$; $p = 0,02$). НСV-инфицированные пациентки в сравнении с НСV-отрицательными женщинами чаще ($\chi^2 = 6,41$; $p = 0,01$) имели одни роды в анамнезе — 68 (47,2 ± 4,16 %) и 35 (31,5 ± 4,41 %) случаев соответственно. Преждевременные роды произошли у трех пациенток каждой группы. К медицинским абортam прибегала каждая третья ($n = 54$; 37,5 ± 4,03 %) женщина в группе 1 и каждая шестая ($n = 19$; 17,1 ± 3,57 %) — в группе 2 ($\chi^2 = 12,75$; $p < 0,001$). Два и более медицинских аборта в анамнезе указали 22 (15,3 ± 3,0 %) и 5 (4,5 ± 1,97 %) пациенток соответственно группам ($\chi^2 = 7,68$; $p = 0,006$).

Операции в анамнезе были у каждой второй ($n=78$; 54,2±4,15%) беременной с ХГС и у каждой третьей ($n=40$; 36,4±4,57%) НСV-отрицательной пациентки ($\chi^2=8,29$; $p=0,004$). Женщины с ХГС имели два и более хирургических вмешательства в 24 (16,7±3,11%) случаях, что в 3 раза больше ($\chi^2=6,3$; $p=0,01$) в сравнении с группой 2 ($n=7$; 6,3±2,31%). Переливание компонентов крови было у 19 (13,2±2,82%) и 3 (2,7±1,54%) пациенток соответственно группам (ТКФ; $p=0,003$).

На основании выявленных факторов риска разработана прогностическая таблица инфицирования ВГС женщин репродуктивного возраста (табл. 2). Выявленные факторы риска инфицирования ВГС сгруппированы в 2 блока — социально-поведенческий и медицинский. Ведущая роль принадлежит первой группе факторов, что подтверждается их более высоким суммарным коэффициентом информативности — 7,63 (вторая группа — 3,87). Если диапазон пропущен, диагностический коэффициент равен нулю.

При опросе женщины репродуктивного возраста необходимо обвести номера диапазонов согласно имеющимся сведениям и суммировать соответствующие им диагностические коэффициенты. При суммарном их значении больше или равно (-2), пациентку необходимо отнести в группу высокого риска инфицирования ВГС и рекомендовать обследование на маркеры ГС. При суммарном значении диагностических коэффициентов менее (-2) прогнозируют низкий риск инфицирования ВГС. Прогностическая чувствительность для новой шкалы риска инфицирования ВГС составила 76,0 %, специфичность — 68,0 %, отношение правдоподобия — 2,4.

Таблица 2

Прогностическая таблица инфицирования ВГС женщин репродуктивного возраста

Фактор риска	Номер и название диапазона фактора риска	Диагностический коэффициент
I. Социально-поведенческие факторы		
Возраст	1) До 28 лет 2) 29 лет и старше	-1 +1
Уровень образования	1) Высшее или среднее специальное 2) Общее среднее, базовое или начальное	-1 +3
Профессиональная занятость	1) Отсутствие постоянной работы 2) Работа в сфере обслуживания (продавец, контроллер-кассир, официант, бармен, парикмахер, горничная, кастелянша, специалист по туризму) 3) Работа в сфере экономики (экономист, бухгалтер, товаровед) 4) Другие специальности	+2 +3 -4 -1
Курение	1) Да 2) Нет	+4 -2
Длительность курения	1) Менее 5 лет 3) 11 лет и более	-5 +4
Употребление наркотических веществ	1) Да 2) Нет	+12 -1
Семейное положение	1) Не состоит в браке 2) Первый брак 3) Повторный брак	+4 -2 +7
Возраст начала половой жизни	1) До 17 лет 2) 18 лет и старше	+2 -2
Число половых партнеров в течение жизни	1) До 3 2) 4 и более	-3 +2
	1) Отсутствует 2) Барьерный метод 3) Физиологический метод 4) Оральные контрацептивы 5) Внутриматочная спираль	+3 -2 +1 -2 +5
II. Медицинские факторы		
ВИЧ-инфекция	1) Да 2) Нет	+12 -1
Вирусный гепатит В	1) Да	+12
Венерические заболевания в анамнезе	1) Сифилис 2) Гонорея	+12 +12
Хирургические вмешательства в анамнезе	1) Не было 2) Одно 3) Два и более	-1 +1 +4

Фактор риска	Номер и название диапазона фактора риска	Диагностический коэффициент
Переливание компонентов крови в анамнезе	1) Да	+7
	2) Нет	-1
Беременности в анамнезе	1) Не было	-2
	3) Две и более	+2
Роды в анамнезе	1) Не было	-1
	2) Одни	+1
	3) Двое и более	-3
Медицинские аборты в анамнезе	1) Не было	-1
	2) Один	+3
	3) Два и более	+5
Сопутствующие гинекологические заболевания	1) Да	+1
	2) Нет	-3
Бесплодие	1) Первичное	-2
	2) Вторичное	+5
Хронический сальпингоофорит	1) Да	+3

Заключение. Применение прогностической таблицы даст возможность дифференцированно подходить к обследованию женщин репродуктивного возраста на маркеры ВГС в зависимости от полученного прогноза с целью своевременного выявления HCV-инфицированных пациенток, последующего диспансерного наблюдения и проведения противовирусной терапии. Более того, своевременное выявление и лечение женщин с ХГС до наступления беременности позволит исключить перинатальную трансмиссию ВГС от матери ребенку. Прогностическую таблицу целесообразно использовать на базе женских консультаций и стационаров.

ЛИТЕРАТУРА

1. *European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015* // J. Hepatol. 2015. № 63. P. 199–236.
2. *Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes* / J. P. Messina [et al.] // Hepatology. 2015. № 61. P. 77–87.
3. *Гублер, Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов* / Е. В. Гублер. Ленинград : Медицина, 1978. 296 с.

Predicting the high risk of infection with hepatitis C virus in women of reproductive age

Znovets T. V.

The aim of the study was to develop a prognostic table for assessing the high risk of infection with hepatitis C virus in women of reproductive age. Social and behavioral characteristics, the structure of extragenital pathology,

reproductive function, history of surgical interventions, transfusion of blood components and gynecological diseases in 144 pregnant women with verified chronic hepatitis C (group 1) and 111 pregnancies without laboratory markers of viral infections with the parenteral mechanism of transmission (group 2) were assessed to determine the risk factors for hepatitis C virus infection. On the basis of the analysis, a prognostic table has been compiled that allows differentially to examine women of reproductive age for markers of viral hepatitis C.

Key words: viral hepatitis C, risk factors, pregnancy.