

ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У HCV-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН

Зновец Т. В.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Изучено течение беременности у 144 беременных с верифицированным гепатитом С (группа 1) и 111 беременных без лабораторных маркеров вирусных инфекций с парентеральным механизмом передачи (группа 2). Получены результаты о наличии связи осложнений гестационного периода с социально-поведенческими и медицинскими факторами, предшествующими настоящей беременности у женщин с гепатитом С.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, беременность.

Введение. По оценке экспертов, более 185 млн человек во всем мире инфицированы вирусом гепатита С (далее — ВГС) и 704000 каждый год умирают в связи с заболеваниями, связанными с этой инфекцией [1]. Ежегодно в нашей стране выявляют более 4 тыс. новых случаев HCV-инфекции. Среди беременных распространенность гепатита С (далее — ГС) не отличается от таковой в популяции [2]. В предыдущих исследованиях сообщалось, что материнская HCV-инфекция увеличивает риск гестационного сахарного диабета [3], внутрипеченочного холестаза [4], низкого для гестационного возраста веса

новорожденного [5], преждевременных родов [6], преждевременного излития околоплодных вод и долю кесарева сечения у беременных с ГС по сравнению с HCV-отрицательными женщинами [7], хотя некоторые исследования свидетельствуют о том, что HCV-инфекция не коррелирует с повышением частоты осложнений и неблагоприятных исходов беременности [8, 9]. Противоречивые данные научной литературы по проблеме влияния ГС на течение беременности послужили поводом для настоящего исследования.

Цель работы — изучение течения беременности у HCV-инфицированных женщин.

Материалы 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 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).

Диагноз ГС выставлен на основании обнаружения в сыворотке крови антител к ВГС и РНК ВГС с использованием коммерческих наборов реагентов. Методом ИФА выявляли антитела к ВГС («ИФА-HCV-AT», ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии», Республика Беларусь; «Monolisa HCV Ag-Ab ULTRA», «Bio-Rad», Франция). Методом Real-Time-PCR выявляли и измеряли количественно РНК ВГС («РеалБест РНК ВГС количественный», ЗАО «Вектор-Бест», РФ).

Статистическую обработку данных производили при помощи программы Statistica 10.0. 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 (далее — ТКФ), для зависимых переменных — критерий Кохрена (Q). Определяли отношение шансов события в одной группе к шансам этого же события в другой (далее — ОШ) и его 95 % доверительный интервал (далее — 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 и 75-й процентиля), критерий Манна–Уитни (U). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Механизм инфицирования вирусом ГС не установлен в 71 (49,3±4,17 %) случае. Доказаны случаи инфицирования вирусом ГС при переливании компонентов крови у 15 (10,4±2,54 %) женщин, половым путем — в 26 (18,1±3,21 %) случаях, при парентеральном потреблении наркотических средств и их аналогов — у 32 (22,2±3,46 %) пациенток. Предполагаемая длительность заболевания у HCV-инфицированных женщин составила 9 (7; 13,5) лет.

На употребление наркотиков в анамнезе указали 36 (25,0±3,61 %) пациенток группы 1, в группе 2 не выявлено ни одного случая наркотической зависимости (ТКФ; $p < 0,001$). Женщины с ГС были больше подвержены пристрастию к курению табака в сравнении с группой 2 — 79 (54,9±4,15 %) и 25 (22,5±3,96 %) случаев соответственно ($\chi^2 = 27,1$; $p < 0,001$). Длительность курения была больше среди HCV-инфицированных беременных и составила 11 (8; 14,5) лет, в группе 2 — 6 (2; 10) лет (U = 396,5; $p < 0,001$). Экстрагенитальная патология выявлена у 114 (79,2±3,38 %) и 91 (82±3,65 %) беременной соответственно группам. Из 144 беременных с ГС 20 (13,9±2,88 %) инфицированы ВИЧ, 3 (2,1±1,19 %) вирусом гепатита В, одна — ВИЧ и вирусом гепатита В. Гинекологические заболевания в анамнезе имели 122 (84,7±3,0 %) пациентки в группе 1 и 80 (72,1±4,26 %) в группе 2 ($\chi^2 = 6,09$; $p = 0,01$), в частности, невоспалительные заболевания половых органов выявлены у 76 (52,8±4,16 %) и 59 (53,2±4,74 %) женщин соответственно. Бесплодие предшествовало настоящей беременности в 23 (16±3,06 %) случаях в группе 1 и 12 (10,8±2,95 %) в группе 2 и имело длительность 10 (5; 16) и 8 (7; 11) лет соответственно. Пациентки с ГС чаще ($\chi^2 = 4,51$; $p = 0,03$) отмечали воспалительные заболевания половых органов в анамнезе в сравнении с пациентками группы 2 — 23 (16,0±3,06 %) против 8 (7,2±2,45%) случаев, в частности, хроническим сальпингоофоритом страдали 22 (15,3±3,0 %) пациентки в группе 1 и 8 (7,2±2,45 %) в группе 2 ($\chi^2 = 4,12$; $p = 0,04$). Заболевания, передаваемые половым путем, в анамнезе имели 70 (48,6±4,17 %) женщин в группе 1 и 43 (38,7±4,62 %) в группе 2. Среди беременных с ГС преобладали ($\chi^2 = 4,41$; $p = 0,04$) повторнобеременные женщины в сравнении с группой 2 — 106 (73,6±3,67 %) против 68 (61,3±4,62 %).

На диспансерный учет по беременности своевременно взяты 123 (85,4±2,94 %) пациентки в группе 1 и все беременные в группе 2 ($p < 0,001$). На учете в женской консультации не состояли четыре беременные с ГС. Не выявлено достоверных различий в структуре осложнений гестационного периода у HCV-инфицированных женщин (таблица).

Таблица — Осложнения беременности у пациенток с HCV-инфекцией, n (P±Sp, %)

Патологическое состояние, осложняющее беременность		Группа 1 (N = 144)	Группа 2 (N = 111)
Угрожающий аборт		39 (27,1±3,7)	23 (20,7±3,85)
Угрожающие преждевременные роды		37/141 (26,2±3,7)	30/110 (27,3±4,25)
Истмико-цервикальная недостаточность		17 (11,8±2,69)	17 (15,3±3,42)
Вагинит	всего	101 (70,1±3,82)	70 (63,1±4,58)
	неспецифической этиологии	96 (66,7±3,93)	65 (58,6±4,68)
	кандидозный	17 (11,8±2,69)	11 (9,9±2,83)
	трихомонадный	2 (1,4±0,98)	1 (0,9±0,9)
Цервицит неспецифической этиологии		78 (54,2±4,15)	59 (53,2±4,74)
Инфекция мочевыводящих путей		14 (9,7±2,47)	20 (18±3,65)
Анемия		81 (56,3±4,13)	63 (56,8±4,7)
Многоводие		12 (8,3±2,3)	9 (8,1±2,59)
Олигогидрамнион		2 (1,4±0,98)	6 (5,4±2,15)
Плацентарное нарушение		40 (27,8±3,73)	37 (33,3±4,47)
Рвота беременных		5 (3,5±1,53)	7 (6,3±2,31)
Гестационная гипертензия и преэклампсия		8 (5,6±1,92)	12 (10,8±2,95)
Острая респираторная инфекция		91 (63,2±4,02)	71 (64±4,56)
Преждевременное излитие околоплодных вод		22 (15,3±3,0)	18 (16,2±3,5)

Угроза прерывания беременности в группе 1 диагностирована чаще у пациенток с гинекологическими заболеваниями (ОШ = 3,95; 95 % ДИ 1,59–9,77; $\chi^2 = 6,79$; $p = 0,009$) и вредными привычками в анамнезе (ОШ = 2,19; 95 % ДИ 1,4–3,42; $\chi^2 = 4,78$; $p = 0,03$) в сравнении с беременными без указанных факторов. Частота угрозы прерывания беременности составила соответственно группам 32 (22,2±3,46 %) и 19 (17,1±3,57 %) случаев в I триместре, 16 (11,1±2,62 %) и 15 (13,5±3,24 %) — во II триместре, 35 из 141 (24,8±3,64 %) и 24 из 110 (21,8±3,94 %) — в III триместре. Частота выявления данной патологии у HCV-инфицированных беременных снижалась во II триместре в сравнении с I триместром ($Q = 7,5$; $p = 0,02$) и увеличивалась в III триместре в сравнении со II триместром ($Q = 11,8$; $p = 0,002$).

Истмико-цервикальная недостаточность (далее — ИЦН) корригирована акушерским разгружающим пессарием у трех беременных в группе 1 и в одном случае — в группе 2. У остальных беременных коррекция ИЦН не выполнялась в связи с воспалительными заболеваниями влагалища и шейки матки, что требовало предварительной санации. Возникновению ИЦН у беременных с ГС способствовало курение в течение 11 лет и более (ТКФ; $p = 0,006$), в III триместре — воспалительные заболевания влагалища (ТКФ; $p = 0,03$) и неспецифический цервицит (ТКФ; $p = 0,002$).

Частота неспецифических вагинитов была выше ($t = 28,69$; $p < 0,001$) у беременных группы 1 в сравнении с группой 2 и составила 126,4±0,94 и 89,2±0,9 случая на 100 женщин соответственно. Неспецифические воспалительные заболевания влагалища в I триместре беременности перенесли в 2,1 раза больше ($\chi^2 = 6,09$; $p = 0,01$) пациенток группы 1 ($n = 44$; 30,6±3,84 %) в сравнении с группой 2 ($n = 19$; 17,1±3,57 %). Возникновению данной патологии в I триместре способствовали невоспалительные болезни половых органов у пациенток с ГС (ОШ = 2,3; 95 % ДИ 1,42–3,74; $\chi^2 = 5,37$; $p = 0,02$). В группе 1 выявлена прямая связь наличия неспецифических вагинитов во II триместре и предполагаемой длительности ГС до настоящей беременности ($r_s = 0,34$; $p = 0,02$); обратная связь — наличия неспецифических вагинитов в I триместре и длительности ВИЧ-инфекции ($r_s = -0,69$; $p = 0,03$), что обусловлено приемом антиретровирусных препаратов до беременности пациентками с большим стажем ВИЧ-инфекции. Неспецифические вагиниты были диагностированы в 2,1 раза чаще ($\chi^2 = 4,53$; $p = 0,03$) у повторнородящих пациенток с ГС в сравнении с первородящими.

Вероятность вульвовагинального кандидоза у беременных в группе 1 возрастала в 4 раза ($\chi^2 = 5,85$; $p = 0,02$) при парентеральном пути инфицирования ВГС, в I триместре возникновению данной патологии способствовали перенесенные инфекции, передающиеся половым путем (ТКФ; $p = 0,03$).

Антибактериальную терапию неспецифического бактериального цервицита получало меньше ($\chi^2 = 20,88$; $p < 0,001$) беременных группы 1 в сравнении с группой 2 — 23 из 72 (31,9±5,49 %) случаев

против 37 из 50 (74±6,2 %) соответственно. Вероятность неспецифического цервицита в I триместре гестации возрастала в 13,3 раза у HCV-инфицированных пациенток с хроническим сальпингоофоритом (ТКФ; $p = 0,005$). Количество эпизодов цервицита во время беременности было ассоциировано с длительностью бесплодия у пациенток группы 1 ($r_s = 0,68$; $p = 0,01$).

Генитальная хламидийная инфекция диагностирована по два случая в группах 1 и 2, урогенитальная микоплазменная инфекция — у пяти и четырех беременных соответственно. Микоплазменная инфекция у пациенток группы 1 была связана с курением во время беременности (ТКФ; $p = 0,04$) и хроническим сальпингоофоритом в анамнезе (ТКФ; $p = 0,03$).

Инфекции мочевыводящих путей представлены пиелонефритом (у 11 (7,6±2,21 %) беременных в группе 1 и 12 (10,8±2,95 %) в группе 2) и бессимптомной бактериурией (в 3 и 8 (7,2±2,45 %) случаях соответственно). Рецидивирующее течение инфекций мочевыводящих путей наблюдалось у четырех беременных в каждой группе. Для восстановления оттока мочи произведено внутреннее стентирование мочеочника у пациентки с наркотической зависимостью в сроке 29 недель. Лечение всех беременных с инфекциями мочевыводящих путей проводилось с использованием антибактериальной терапии, за исключением трех пациенток с бессимптомной бактериурией (два случая в группе 1 и один — в группе 2), которым была назначена фитотерапия.

Анемия легкой степени диагностирована в 74 (91,4±3,12 %) и 62 (98,4±1,58 %) случаях среди беременных с данной патологией в группах 1 и 2 соответственно. Анемия тяжелой степени выявлена при постановке на учет по беременности в сроке 26 недель у HCV-инфицированной пациентки с наркотической зависимостью, стажем коинфекции ВИЧ 9 лет и не принимающей антиретровирусную терапию. Среди пациенток с анемией минимальный уровень гемоглобина на протяжении всей беременности составил 103 (96; 106) г/л в группе 1 и 104 (99; 107) г/л — в группе 2. Уровень гемоглобина при анемии был ассоциирован с предполагаемой длительностью ГС в группе 1 ($r_s = -0,54$; $p = 0,002$). Анемия во II триместре была связана с употреблением наркотиков в анамнезе у пациенток с ГС ($\chi^2 = 4,21$; $p = 0,03$).

Многоводие во всех случаях обусловлено инфекционным фактором, что получило подтверждение эффективной антибактериальной терапией или последующим гистологическим исследованием плаценты. Олигогидрамнион выявлен при доношенной беременности у двух пациенток в каждой группе, в остальных случаях — в сроке 33–34 недели.

Плацентарная недостаточность с хронической гипоксией плода, подтвержденная кардиотокографией, УЗИ и доплерометрией, диагностирована во всех случаях в III триместре, из них задержка роста плода выявлена в 13 (9,0±2,38 %) и 12 (10,8±2,95 %) случаях соответственно группам. Все беременные с плацентарной недостаточностью получали лечение в условиях стационара. Вероятность плацентарной недостаточности у HCV-инфицированных беременных повышалась в 4,3 раза при наличии экстрагенитальной патологии (ТКФ; $p = 0,02$) и в 4,8 раза — при длительности курения 6 лет и более ($\chi^2 = 6,32$; $p = 0,01$).

Гестационная гипертензия наблюдалась у 6 пациенток в группе 1 и в 7 случаях в группе 2. Преэклампсия умеренной степени диагностирована у двух и одной беременной в группах 1 и 2, преэклампсия тяжелой степени — в 4 случаях в группе 2. Гипертензивные расстройства при беременности были связаны с неустановленным путем инфицирования ВГС в группе 1 (ТКФ; $p = 0,01$).

Острая респираторная инфекция (далее — ОРИ) верхних и нижних дыхательных путей преимущественно протекала без повышения температуры — в 57 из 91 (62,6±5,07 %) случая в группе 1 и 47 из 71 (66,2±5,61 %) в группе 2. Фебрильную температуру отмечали 8 беременных группы 1 и 5 — в группе 2, в остальных случаях подъем температуры не превышал субфебрильных цифр. Более одного эпизода ОРИ перенесли 25 (27,5±4,68 %) и 19 (26,8±5,26 %) пациенток соответственно группам. Вероятность ОРИ возрастала в 8,1 раза ($\chi^2 = 13,91$; $p < 0,001$) у курящих беременных с ГС. ОРИ способствовали возникновению инфекций мочевыводящих путей у беременных в группе 1 ($\chi^2 = 8,17$; $p = 0,004$).

Заключение. HCV-инфицированная беременная поздно становится на диспансерный учет ($p < 0,001$).

Осложнения гестационного периода связаны с социально-поведенческими и медицинскими факторами, предшествующими настоящей беременности у HCV-инфицированных женщин.

Курение ассоциировано с истмико-цервикальной недостаточностью ($p = 0,006$), плацентарной недостаточностью ($p = 0,01$) и эпизодами острой респираторной инфекции у беременных с ГС ($p < 0,001$), потребление внутривенных наркотиков — с анемией во время беременности ($p = 0,03$). Сопутствующая экстрагенитальная патология приводит к развитию плацентарной недостаточности ($p = 0,02$). Длительность HCV-инфекции и предстоящие повторные роды сопряжены с неспецифическим вагинитом ($p = 0,02$; $p = 0,03$), парентеральный путь инфицирования ВГС и перенесенные инфекции, передающиеся половым путем — с возникновением вульвовагинального кандидоза ($p = 0,02$; $p = 0,03$). Сопутствующие гинекологические заболевания у HCV-инфицированных беременных способствуют повышению ча-

стоты развития вагинита ($p = 0,02$), неспецифического цервицита ($p = 0,005$) и угрозы прерывания беременности ($p = 0,009$).

Литература

1. GBD Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. — Lancet. — 2015. — Vol. 385. — P. 117–171.
2. Prasad, M. R. Hepatitis C virus in pregnancy / M. R. Prasad, J. R. Honegger // Am. J. Perinatol. — 2013. — Vol. 30. — P. 149–159.
3. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis / K. L. Reddick [et al.] // J. Viral Hepat. — 2011. — Vol. 18. — P. 394–398.
4. Intra-hepatic cholestasis of pregnancy in hepatitis C virus infection / D. M. Paternoster [et al.] // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2002. — Vol. 81. — P. 99–103.
5. Pregnancy complications associated with hepatitis C : data from a 2003–2005 Washington state birth cohort / S. A. Pergam [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2008. — Vol. 199, № 38. — e1–9.
6. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes / L. E. Connell [et al.] // Liver Int. — 2011. — Vol. 31, № 8. — P. 1163–1670.
7. Floreani, A. Hepatitis C and pregnancy / A. Floreani // World J. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 19. — P. 6714–6720.
8. Hupertz, V. F. Perinatal hepatitis C infection / V. F. Hupertz, R. Wyllie // Pediatr. Inf. Dis. J. — 2003. — Vol. 4, № 22. — C. 148–151.
9. Pregnancy in women infected with hepatitis C virus / D. M. Paternoster [et al.] // Acta Biomed. Ateneo Parmense. — 2000. — Vol. 71, № 1. — P. 553–557.

THE COURSE OF PREGNANCY IN HCV-INFECTED WOMEN

Znovets T. V.

Educational Establishment “Belarusian State Medical University”, Minsk, Republic of Belaruss

The purpose of the study was to study the course of pregnancy in HCV-infected women. Pregnancy was studied in 144 pregnant women with verified hepatitis C (group 1) and 111 pregnant women without laboratory markers of viral infections with a parenteral transmission mechanism (group 2). The results were obtained on the presence of a connection between the complications of the gestational period and the socio-behavioral and medical factors preceding the present pregnancy in women with hepatitis C.

Keywords: viral hepatitis C, pregnancy.