

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ HCV-ИНФЕКЦИИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»¹,
УЗ «9-я городская поликлиника», г. Минск²

Изучены перинатальные исходы HCV-инфекции у 144 беременных женщин с верифицированным гепатитом С (группа 1) и 111 беременных без лабораторных маркеров вирусных инфекций с парентеральным механизмом передачи (группа 2). Неблагоприятные исходы беременности и родов у HCV-инфицированных женщин включают перинатальные потери (2,1 %), преждевременные роды (7,8 %), патологию раннего неонатального периода у доношенных новорожденных (21,4 %) и перинатальную трансмиссию вируса гепатита С (5,1 %). Получены результаты о наличии связи неблагоприятных перинатальных исходов у HCV-инфицированных женщин с социально-поведенческими факторами, поражением печени, сопутствующей ВИЧ-инфекцией, воспалением и компенсаторно-приспособительными реакциями плаценты. Факторами риска перинатальной трансмиссии вируса гепатита С являются первая беременность ($p = 0,018$), потребление наркотиков ($p = 0,018$), два и более эпизодов острой респираторной инфекции ($p = 0,029$), травма шейки матки в родах ($p = 0,009$), компенсаторно-приспособительные реакции плаценты ($p = 0,013$), уровень прямого билирубина $>5,4$ мкмоль/л в сроке гестации 27–37 недель ($p < 0,001$) и вирусная нагрузка ВГС >1 200 000 МЕ/мл в 37 недель и позже ($p = 0,033$).

Ключевые слова: вирусный гепатит С, перинатальные исходы.

T. V. Znovets, E. I. Baranovskaya, S. V. Zhavoronok, I. A. Znovets

PERINATAL OUTCOMES OF HCV-INFECTION

Perinatal outcomes of HCV infection in 144 pregnant women with verified hepatitis C (group 1) and 111 pregnant women without laboratory markers of viral infections with parenteral transmission mechanism (group 2) were studied. Adverse outcomes of pregnancy and childbirth in HCV-infected women include perinatal losses (2.1 %), premature birth (7.8 %), early neonatal pathology in full-term

newborns (21.4 %) and perinatal transmission of the hepatitis C virus (5,1 %). Results were obtained on the association of adverse perinatal outcomes in HCV-infected women with socio-behavioral factors, liver damage, concomitant HIV infection, inflammation and compensatory-adaptive placental reactions. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus are first pregnancy ($p = 0.018$), drug use ($p = 0.018$), two or more episodes of acute respiratory infection ($p = 0.029$), cervical injury in labor ($p = 0.009$), compensatory – adaptive placental reactions ($p = 0.013$), a level of direct bilirubin $>5.4 \mu\text{mol/L}$ at the gestation period of 27–37 weeks ($p < 0.001$) and a viral load of HCV $>1\ 200\ 000 \text{ IU/ml}$ at 37 weeks and later ($p = 0.033$).

Key words: viral hepatitis C, perinatal outcomes.

Во всем мире вирусом гепатита С (ВГС) инфицированы 2–3 % населения (более 185 миллионов человек), и в большинстве случаев HCV-инфекция имеет хроническое течение [4]. Доля беременных женщин гепатитом С (ГС) составляет 1–2,4 % [3]. В предыдущих исследованиях сообщалось, что материнская HCV-инфекция увеличивает риск осложнений и неблагоприятных исходов беременности и родов (гестационный сахарный диабет, преждевременная отслойка плаценты, преждевременные роды, преждевременный разрыв плодных оболочек и высокая доля кесарева сечения, низкая оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, неонатальная желтуха, низкий вес новорожденного и врожденные пороки развития) [1, 3, 6, 7], другие исследователи не выявили неблагоприятные перинатальные исходы HCV-инфекции [2, 5].

Цель исследования: изучить перинатальные исходы HCV-инфекции.

Материал и методы. 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 женщины 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», 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», Российская Федерация). Биохимическое исследование крови проводили реагентами «Beckman Coulter» (США) на анализаторе AU480 («Beckman Coulter», США). Для количественного определения общего и прямого билирубина, общего белка в сыворотке крови применяли колориметрический фотометрический тест. Кинетическим методом определяли активность аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ), норма обоих показателей – до 35 Е/л. Морфологическое исследование последов проводили по методике формалиновой фиксации, спиртовой проводки и парафиновой заливки с изготовлением срезов толщиной 3–5 мкм и их окраской гематоксилином и эозином. Статистическую

обработку данных производили при помощи программы «Statistica 10.0» («StatSoft», USA) и «MedCalc 10.2.0.0» (MedCalc, Mariakerke, Belgium). Для описания качественных признаков вычисляли долю (P) 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). Клиническую значимость уровня количественных показателей оценивали при помощи ROC-анализа. Данные представляли в виде AUC (площадь под кривой), ее 95 % ДИ, Se (чувствительность, %), Sp (специфичность, %). Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Возраст беременных составил $29,6 \pm 4,73$ лет в группе 1 и $28,2 \pm 4,59$ лет в группе 2. Предполагаемая длительность заболевания у HCV-инфицированных женщин составила 9 (7; 13,5) лет. На употребление наркотиков в анамнезе указали 36 (25,0 %) 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 %) и 25 (22,5 %) случаев соответственно ($\chi^2 = 27,1$; $p < 0,001$). Экстрагенитальная патология выявлена у 114 (79,2 %) и 91 (82 %) беременных соответственно группам. Из 144 беременных с ГС 20 (13,9 %) инфицированы ВИЧ, 3 (2,1 %) вирусом гепатита В, одна – ВИЧ и вирусом гепатита В. Антиретровирусные лекарственные средства получали 16 (76,2 %) женщин с коинфекцией ВИЧ. Гинекологические заболевания в анамнезе имели 122 (84,7 %) пациентки в группе 1 и 80 (72,1 %) в группе 2 ($\chi^2 = 6,09$; $p = 0,01$), в частности невоспалительные заболевания половых органов выявлены у 76 (52,8 %) и 59 (53,2 %) женщин соответственно. Среди беременных с ГС преобладали ($\chi^2 = 4,41$; $p = 0,04$) вторнобеременные женщины в сравнении с группой 2 – 106 (73,6 %) против 68 (61,3 %). Многоплодную беременность имели 5 (3,5 %) пациенток в группе 1 и 4 (3,6 %) в группе 2.

Структура осложнений гестационного периода в группах значимо не различалась и включала угрожающий аборт (27,1 % случаев в группе 1 и 23 (20,7 %) в группе 2), угрожающие преждевременные роды (37 из 141 (26,2 %) и 30 из 110 (27,3 %) пациенток соответственно), истмико-цервикальную недостаточность (17 (11,8 %) и 17 (15,3 %) случаев), плацентарное нарушение (40 (27,8 %) и 37 (33,3 %) случаев в группах 1 и 2), задержку роста плода (13 (9 %) и 12 (10,8 %) случаев соответственно), гестационную гипертензию и преэклампсию (8 (5,6 %) и 12 (10,8 %) пациенток). Неспецифический вагинит в течение беременности был у 96 (66,7 %) пациенток в группе 1 и 65 (58,6 %) в группе 2, вульвовагинальный кандидоз – у 17 (11,8 %) и 11 (9,9 %) беременных соответственно. Цервицит неспецифической этиологии диагностирован у 78 (54,2 %) и 59 (53,2 %) женщин. Инфекции мочевыводящих путей представлены пиелонефритом (13 (9 %) случаев в группе 1 и 12 (10,8 %) в группе 2) и бессимптомной бактериурией (3 (2,1 %) и 11 (9,9 %) случаев). Анемия сопутствовала беременности у 81 (56,3 %) и 63 (56,8 %) пациенток. Острая респираторная инфекция (ОРИ) верхних и нижних дыхательных путей наблюдалась в 91 (63,2 %) случаях в группе 1 и 71 (64 %) в группе 2, из них два и более эпизодов ОРИ перенесли 25 (27,5 %) и 19 (26,8 %) пациенток соответственно группам.

Настоящая беременность закончилась родами у 141 (97,9 %) женщины в группе 1 и 110 (99,1 %) в группе 2, в том числе преждевременные роды произошли у 11 (7,8 %) и 5 (4,5 %) пациенток соответственно. Срок родоразрешения составил 275 (267; 280) дней и 274 (266; 280) дней. Неразвивающуюся беременность в сроке 146 дней имела одна пациентка с ГС. Неполный самопроизвольный аборт произошел у двух HCV-инфицированных женщин с коинфекцией ВИЧ в сроке гестации 154 дня и 143 дня. Прерывание беременности в сроке 152 дня методом малого кесарева сечения в связи с преэклампсией тяжелой степени произведено пациентке с двойней в группе 2.

Естественные роды произошли у большинства пациенток обеих групп – 90 (63,8 %) и 88 (80 %) случаев

соответственно. Не выявлено различий в продолжительности родов между группами – 317,5 (257,5; 395) мин и 330 (275; 385) мин соответственно. Длительность безводного промежутка меньше у женщин с ГС в сравнении с HCV-отрицательными пациентками ($U = 3065$; $p = 0,02$) и составила 147,5 (60; 257,5) мин и 195 (125; 290) мин. Эпизиотомия или перинеотомия выполнены в связи с угрожающим разрывом промежности в 34 (37,8 %) и 45 (51,1 %) случаях соответственно группам. Травмы мягких тканей родовых путей при естественных родах имели 43 (47,8 %) пациентки в группе 1 и 40 (45,5 %) – в группе 2. Родовой травматизм матери представлен следующей локализацией травмы: шейка матки (10 (23,3 %) случаев в группе 1 и 18 (45 %) в группе 2), влагалище (8 (18,6 %) и 11 (27,5 %) соответственно группам), промежность (9 (20,9 %) и 2 (5 %) случаев) и наружные половые органы (10 (23,3 %) и 3 (7,5 %) соответственно). Операцией кесарева сечения родоразрешены больше пациенток с ГС в сравнении с группой 2 – 51 (36,2 %) против 22 (20 %) случаев соответственно ($\chi^2 = 7,83$; $p = 0,005$).

Ультразвуковые признаки патологии гепатобилиарной системы диагностированы у 52 из 91 (57,1 %) беременных с ГС и 37 из 108 (34,3 %) пациенток в группе 2 (ОШ = 2,6; 95 %ДИ 1,9-3,5; $p = 0,02$), включали диффузные изменения печени (22 из 91 (24,2 %) и 4 из 108 (3,7 %) случаев соответственно), гепатомегалию (25 из 91 (27,5 %) и 21 из 108 (19,4 %) случаев), спленомегалию (15 из 91 (16,5 %) и 8 из 108 (7,4 %) случаев) и признаки портальной гипертензии (3 из 91 (3,3 %) в группе 1).

Вирусная нагрузка ВГС исследована у 132 HCV-инфицированных беременных и составила в I триместре 640000 (43600; 1039550) МЕ/мл, во II триместре – 498012 (115000; 1500000) МЕ/мл, в III триместре – 1150000 (431625; 2750000) МЕ/мл.

Биохимические показатели крови пациенток обеих групп в III триместре представлены в таблице 1.

Пациентки, включенные в настоящее исследование ($n = 255$) родили 256 детей, в раннем неонатальном периоде наблюдались 254 детей, так как в двух слу-

Таблица 1. Биохимические показатели у беременных

Показатель	Группа 1 (N = 144)	Группа 2 (N = 111)	Уровень значимости
27–37 недель			
Общий белок, г/л, M ± SD	64,5 ± 5,2, n = 94	64,3 ± 4,76, n = 90	t = 0,16; p = 0,87
Общий билирубин, мкмоль/л, Me (25 %; 75 %)	9,9 (6,5; 12,9), n = 95	7,8 (6,0; 11,8), n = 88	U = 3556; p = 0,08
Прямой билирубин, мкмоль/л, Me (25 %; 75 %)	3,5 (2,1; 5,6), n = 46	2,7 (1,4; 4,1), n = 48	U = 836; p = 0,04
АлАТ, Е/л, Me (25 %; 75 %)	23 (15,3; 41,9), n = 99	21,8 (11,9; 107,1), n = 90	U = 4306,5; p = 0,7
АсАТ, Е/л, Me (25 %; 75 %)	28,3 (19,9; 41,2), n = 97	24 (17,8; 61,3), n = 90	U = 4317; p = 0,9
ЩФ, Е/л, Me (25 %; 75 %)	128,6 (98; 199), n = 74	158,5 (106,7; 218,7), n = 66	U = 2124,5; p = 0,2
37 недель и более			
Общий белок, г/л, M ± SD	64,2 ± 4,4 n = 117	64 ± 3,81, n = 80	t = 0,42; p = 0,68
Общий билирубин, мкмоль/л, Me (25 %; 75 %)	10,6 (8,2; 14,6), n = 117	7,7 (6,7; 10,7), n = 81	U = 3303,5; p < 0,001
Прямой билирубин, мкмоль/л, Me (25 %; 75 %)	3,6 (2,2; 5,2), n = 116	1,8 (1,3; 3,3), n = 71	U = 2436,5; p < 0,001
АлАТ, Е/л, Me (25 %; 75 %)	21 (14,5; 31,1), n = 117	17 (9,5; 90,1), n = 81	U = 4291,5; p = 0,26
АсАТ, Е/л, Me (25 %; 75 %)	26,9 (22,7; 35,7), n = 117	22,5 (18,4; 46,6), n = 81	U = 4233; p = 0,2
ЩФ, Е/л, Me (25 %; 75 %)	338 (187; 457), n = 109	244,5 (182,6; 342,7), n = 76	U = 3201,5; p = 0,009

чаях было мертворождение (по одному случаю в каждой группе). В раннем неонатальном периоде умерли 2 ребенка в группе 1. Преждевременно родились 11 детей (1 двойня) в группе 1 и 5 (1 двойня) – в группе 2.

Дети при рождении имели сопоставимую массу (3365 ± 552,8 г в группе 1 и 3304 ± 441,3 г в группе 2 среди доношенных новорожденных; 2121 ± 471,3 г и 1920 ± 483,5 г среди недоношенных новорожденных) и длину тела (53 (51; 55) см и 53 (51; 54) см соответственно среди доношенных детей; 47 (39; 48) см и 45 (44; 45) см среди недоношенных детей), оценку по шкале Апгар на 1-й (8 (8; 8) в обеих группах среди доношенных и недоношенных новорожденных) и 5-й минутах (9 (8; 9) в обеих группах).

Патология раннего неонатального периода выявлена у 28 (21,4 %) доношенных новорожденных в группе 1 и 13 (12,2 %) в группе 2, представлена нарушениями ЦНС (19 (14,5 %) случаев в группе 1 и 9 (8,4 %) в группе 2), дыхательными нарушениями (5 (3,8 %) и один случай соответственно), неонатальной желтухой (5 (3,8 %) против 5 (4,7 %) случаев), врожденными аномалиями развития (два и один случаев соответственно), внутриутробной инфекцией (2 случая в группе 1) и гемолитической болезнью с АВ0-изоиммунизацией (один случай в группе 2). Дыхательные нарушения у HCV-экспонированных доношенных новорожденных ассоциированы с пиелонефритом (ОШ = 11,3; 95 % ДИ 2,2–59,4; $p = 0,038$), ОРИ (ОШ = 8,9; 95 % ДИ 1,1–77,4; $p = 0,039$) и повышенной активностью АсАТ у матери в III триместре (ТКФ; $p = 0,037$). Факторами риска развития нарушений ЦНС у HCV-экспонированных доношенных новорожденных являлись курение (ОШ = 3,5; 95 % ДИ 1,6–7,9; $p = 0,023$) и потребление наркотиков во время беременности (ОШ = 49,5; 95 % ДИ 25,7–95,3; $p < 0,001$), коинфекция ВИЧ (ОШ = 6,9; 95 % ДИ 3,2–15,1; $p = 0,003$), анемия в II триместре (ОШ = 3,8; 95 % ДИ 1,7–8,5; $p = 0,020$), пиелонефрит в III триместре (ОШ = 5,7; 95 % ДИ 2,4–13,6; $p = 0,025$) и задержка роста плода (ОШ = 4,1; 95 % ДИ 1,7–9,6; $p = 0,032$). Для дальнейшего лечения в учреждения второго этапа оказания медицинской помощи переведены 26 (18,3 %) детей в группе 1 и 12 (10,7 %) – в группе 2.

Мертворождение в группе 1 произошло в сроке гестации 220 дней у пациентки с длительностью ГС 9 лет, высокой вирусной нагрузкой ВГС, признаками портальной гипертензии, впервые диагностированной ВИЧ-инфекцией I стадии и принимающей антиретровирусные лекарственные средства с 20 недель гестации, наркотической и никотиновой зависимостью в течение 9 и 14 лет соответственно, преждевременными родами в анамнезе. По результатам патологоанатомического вскрытия недоношенный плод погиб от асфиксии, обусловленной хронической плацентарной недостаточностью. Случай мертворождения в группе 2 произошел в сроке 247 дней у пациентки с умеренной гепатоспленомегалией. Плод погиб от антенатальной гипоксии, обусловленной плацентарной недостаточностью.

В группе 1 доношенный новорожденный умер на 7-е сутки. Мать в течение 6 лет инфицирована ВГС,

на сроке 236 дней имеет высокую вирусную нагрузку ВГС, болеет хроническим пиелонефритом. При патологоанатомическом исследовании выявлена сочетанная патология в виде сепсиса новорожденного и тотальной энцефаломалиции смешанного генеза, возникшей на фоне острой внутриутробной гипоксии плода. Течение основного заболевания осложнилось развитием ДВС-синдрома с ишемическим повреждением органов брюшной полости и перитонитом. В группе 1 новорожденный умер в 1-е сутки у первобеременной пациентки с длительностью ГС 4 года, на сроке 255 дней – низкая вирусная нагрузка ВГС. Родившийся в умеренной асфиксии ребенок умер от острой легочно-сердечной недостаточности, обусловленной массивной аспирацией околоплодных вод с развитием аспирационной пневмонии.

Таким образом, перинатальные потери составили 2,1 % ($n = 3$) в группе пациенток с ГС и сопряжены с гипербилирубинемией (ТКФ; $p = 0,045$), вагинитом (ТКФ; $p = 0,021$) и ОРИ в III триместре (ТКФ; $p = 0,032$), ультразвуковыми признаками портальной гипертензии (ТКФ; $p = 0,026$).

Проведены 248 патологоанатомических исследований плаценты, плодовых оболочек и пуповины, из них 230 последов при срочных родах (126 в группе 1 и 12 в группе 2). Не выявлено различий в патоморфологических особенностях последов при преждевременных родах. Патоморфологические особенности последов при доношенной беременности включали дисциркуляторные изменения (15 (11,9 %) случаев в группе 1 и 9 (8,7 %) в группе 2), инволютивно-дистрофические изменения (16 (12,7 %) и 7 (6,7 %) соответственно), патологическую незрелость плаценты (15 (11,9 %) и 11 (10,6 %) случаев). В последах HCV-инфицированных женщин в сравнении с группой 2 преобладали компенсаторно-приспособительные реакции (34 (27 %) против 14 (13,5 %) случаев соответственно; $\chi^2 = 6,31$; $p = 0,012$) и воспалительные изменения (30 (23,8 %) против 12 (11,5 %) случаев соответственно; $\chi^2 = 5,75$; $p = 0,017$). Воспалительные изменения в сочетании с компенсаторно-приспособительными реакциями в последах HCV-инфицированных пациенток сопряжены с ранней неонатальной смертностью (ТКФ; $p = 0,006$). При анализе механизма инфицирования последов установлено, что у пациенток с ГС в сравнении с группой 2 преобладали признаки восходящего механизма инфицирования последов ($\chi^2 = 4,18$; $p = 0,041$).

Перинатальная трансмиссия составила 5,1 % и произошла у 7 из 140 детей, достигших возраста 18 месяцев. Вероятность перинатальной трансмиссии ВГС возрастала при уровне прямого билирубина $>5,4$ мкмоль/л в крови матери в сроке гестации 27–37 недель (AUC = 0,86; 95 % ДИ 0,72–0,94; Se = 100 %; Sp = 78,6 %; $p < 0,001$) и вирусной нагрузки ВГС > 1200000 МЕ/мл в 37 недель и более (AUC = 0,72; 95 % ДИ 0,60–0,82; Se = 100 %; Sp = 54,8 %; $p = 0,033$).

Наиболее значимые факторы риска перинатальной передачи ВГС получены однофакторным логистическим регрессионным анализом (таблица 2).

Таблица 2. Факторы риска перинатальной трансмиссии ВГС

Фактор риска	Коэффициент	Стандартная ошибка	Критерий Вальда χ^2	Уровень значимости, p	ОШ (95 % ДИ)
Первая беременность	2,05	0,86	5,65	0,018	7,7 (1,4–42,5)
Употребление наркотических веществ во время беременности	2,67	1,13	5,64	0,018	14,5 (1,5–137,4)
Число эпизодов ОРИ ≥ 2 во время беременности	2,50	1,15	4,75	0,029	12,2 (1,2–119,5)
Травма шейки матки в родах	2,37	0,91	6,84	0,009	10,7 (1,8–65,0)
Компенсаторно-приспособительные реакции плаценты	2,13	0,86	6,12	0,013	8,5 (1,5–46,6)

Таким образом, неблагоприятные исходы беременности и родов у HCV-инфицированных женщин включают перинатальные потери (2,1 %), преждевременные роды (7,8 %), патологию раннего неонатального периода у доношенных новорожденных (21,4 %), перинатальную трансмиссию ВГС (5,1 %) и обусловлены социально-поведенческими факторами, поражением печени, сопутствующей ВИЧ-инфекцией, воспалением и компенсаторно-приспособительными реакциями плаценты.

К факторам риска перинатальной трансмиссии ВГС относятся: первая беременность ($p = 0,018$), потребление наркотиков ($p = 0,018$), два и более эпизодов ОРИ ($p = 0,029$), травма шейки матки в родах ($p = 0,009$), компенсаторно-приспособительные реакции плаценты ($p = 0,013$), уровень прямого билирубина $>5,4$ мкмоль/л в сроке гестации 27–37 недель ($p < 0,001$) и вирусная нагрузка ВГС >1200000 МЕ/мл в 37 недель и позже ($p = 0,033$).

Литература

1. *Connell, L. E.* Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes / L. E. Connell [et al.] // *Liver international: official journal of the International Association for the Study of the Liver.* – 2011. – Vol. 31. – P. 1163–1170.

2. *Conte, D.* Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women / D. Conte [et al.] // *Hepatology.* – 2000. – Vol. 31, iss. 3. – P. 751–755.

3. *Floreani, A.* Hepatitis C and pregnancy / A. Floreani // *World Journal of Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 19. – P. 6714–6720.

4. *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. 117–71. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61682-2.

5. *Jabeen, T.* Pregnancy and pregnancy outcome in hepatitis C type 1b / T. Jabeen [et al.] // *An International Journal of Medicine.* – 2000. – Vol. 93, iss. 9. – P. 597–601.

6. *Pergam, S. A.* Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003–2005 Washington state birth cohort / S. A. Pergam [et al.] // *American journal of obstetrics and gynecology.* – 2008. – Vol. 199, iss. 1. – P. 38.e1–9.

7. *Reddick, K. L.* Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis / K. L. Reddick [et al.] // *Journal of viral hepatitis.* – 2011. – Vol. 18. – P. 394–398.