

УДК 618.3/.7-084-06:616.36-002-02:616.98

К.В. Чайка, Ю.М. Запопадна

Сучасний погляд на профілактику акушерських та перинатальних ускладнень у жінок із HCV-інфекцією

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

Ukrainian Journal Health of Woman. 2022. 1(158): 44-51; doi 10.15574/HW.2022.158.44

For citation: Chaika KV, Zapopadna YM. (2022). Modern view on the prevention of obstetric and perinatal complications in women with HCV infection. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(158): 44-51; doi 10.15574/HW.2022.158.44

Наведено огляд літератури щодо сучасних поглядів із приводу вагітності на тлі вірусного гепатиту С (HCV), щодо останніх досягнень у вивченні взаємодії інфекції та перебігу вагітності. Для ведення вірусного гепатиту С під час вагітності слід оцінити ризик його передачі дитині, визначити вік гестації на момент зараження і ризик декомпенсації матері, а також знати про можливі побічні ефекти протівірусних препаратів.

Мета — проаналізувати нові дані літератури різних країн для визначення основної проблеми ведення вагітних із гепатитом С.

Результати та висновки. Вчені різних країн за результатами досліджень дійшли одностайних висновків щодо можливості появи ускладнень перебігу вагітності на тлі гепатиту С, з'являється нова інформація про патогенез ушкодження плаценти, плода. При цьому існуючі ефективні значно поширені методи лікування є абсолютно протипоказаними для вагітних, для жінок, що годують груддю, а також для жінок, що планують вагітність у наступні 12 місяців. Саме тому проблему гепатиту С в сучасному світі слід продовжувати досліджувати. Важливим завданням залишається збільшення проведення скринінгів для груп ризику, для збільшення відсотка виявлених хворих жінок і запровадження активного превентивного лікування жінок, які планують вагітність.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, HCV-інфекція, вплив вагітності на HCV-інфекцію, вплив HCV-інфекції на перебіг вагітності.

Modern view on the prevention of obstetric and perinatal complications in women with HCV infection

K.V. Chaika, Yu.M. Zapopadna

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv

The article reviews the literature on current views on pregnancy and hepatitis C virus (HCV), as well as on recent advances in the study of the effects of the disease on pregnancy and pregnancy on the course of the disease.

Management of viral hepatitis C during pregnancy requires an assessment of the risk of transmission to the child, determining the age of gestation at the time of infection and the risk of maternal decompensation, as well as awareness of the side effects of antiviral drugs.

Purpose — to analyze new data from the literature of different countries to determine the main problem of management of pregnant women with hepatitis C.

Results and conclusions. Numerous studies by scientists in different countries agree on the possible complications of pregnancy during its course on the background of CHC, there is new information about the pathogenesis of damage to the placenta, fetus. However, the available effective treatments are completely contraindicated for pregnant women, for breastfeeding women, as well as for women planning to become pregnant in the next 12 months. That is why the problem of hepatitis C in the modern world must continue to be studied. It is also important to increase screening for at-risk groups, to increase the percentage of identified sick women and to introduce active preventive treatment for women planning a pregnancy.

No conflict of interests was declared by the authors.

Key words: pregnancy, HCV infection, effect of pregnancy on HCV infection, effects of HCV infection on pregnancy.

Протягом останніх десяти років, попри досягнення медицини та постійне впровадження нових медичних технологій для контролю над інфекційними процесами, у всьому світі зростає рівень захворюваності на вірусні гепатити, у тому числі серед жінок репродуктивного віку. На думку багатьох науковців, поєднання вагітності та гепатиту С призводить до підвищення ризику перинатальних втрат, складнішого перебігу пологів і післяпологового періоду [18,19,21,35,36].

Вірусний гепатит С (англ. *viral hepatitis C*; HCV-infection) — антропонозне інфекційне захворювання з гемоконтактним і вертикальним механізмом передачі збудника. Для захворювання найчастіше характерний хронічний перебіг, переважне ураження печінки

й тяжкі ускладнення (цироз, гепатоцелюлярна карцинома). Збудник цієї хвороби — вірус з одноланцюговою РНК із родини *Flaviviridae*, роду *Hepacivirus*. Наразі відомо про 11 генотипів вірусу, понад 100 субтипів і велику кількість квазівидів вірусу. Ця особливість зумовлює формування стійких до терапії штамів HCV. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я від 2021 р., 58 млн осіб у світі страждає на вірусний гепатит С, а сам гепатит С є основною причиною цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми печінки (первинний рак печінки). Приблизно 399 тис. осіб у світі щороку помирає від ускладнень, спричинених гепатитом С. Кількість смертей від вірусного гепатиту з кожним роком зростає і на цей момент перевищує кількість смертей від ВІЛ [16].

Гепатит С поширений у всьому світі. При цьому в країнах Східного Середземномор'я і Європейського регіону на гепатит С хворіє близько 12 млн осіб. У регіонах Південно-Східної Азії та Західної частини Тихого океану на хронічний гепатит С страждає приблизно по 10 млн, а в Африканському регіоні та регіоні країн Америки кількість хворих на хронічний гепатит С, за оцінками, становить 9 і 5 млн осіб відповідно. При цьому лише близько 20% людей, які мають хронічний гепатит, знають про це і лише 8% із них мають доступ до ліків [49].

В Україні 5% населення інфіковані гепатитом С (приблизно 2 млн), 3,6% мають хронічний перебіг, лише 5,4% (близько 80 тис.) перебувають під медичним наглядом [36].

Частота HCV-інфекції у вагітних відображає поширеність HCV-інфекції у відповідних регіонах світу. У вагітних США та країн Азії й Африки частота серопозитивності вірусу становить 1–2,4%. Цей показник вищий у жінок, інфікованих ВІЛ. В Європі та Південній Америці — від 1% до 2%. Англійські вчені засвідчують частоту виявлення від 0,19% до 0,43%. Серед жінок, які є носіями антитіл до вірусу гепатиту С, 60–70% мають активний інфекційний процес [9,17].

Джерела інфекції — хворі на хронічну та гостру форми гепатиту С, а також латентні носії вірусу. Шляхи передачі — парентеральний та вертикальний від матері до плода. У зв'язку з обов'язковим скринінгом на вірус гепатиту С донорів крові та знезараження усіх препаратів крові трансфузійний шлях інфікування є дуже рідкісним. При цьому найпоширенішим шляхом передачі інфекції стало парентеральне введення наркотичних речовин (у 87,5% наркоманів виявляють антитіла до HCV). Актуальним шляхом передачі залишаються маніпуляції в лікувальних закладах і немедичні маніпуляції в нестерильних умовах (татування, пірсинг, ін'єкційні косметичні процедури тощо) [2,44].

Зараження можливе при тісних контактно-побутових стосунках (гемоконтактах), при статевому контакті (як при гетеро-, так і гомосексуальних стосунках). Проте ці шляхи передачі зустрічаються рідше. Ризик інфікування внаслідок уколу голкою або порізу предметом, де були сліди крові, зараженої вірусом гепатиту С, становить 1,8%. Ризик інфікування внаслідок контакту зараженої крові зі слизовими оболонками очей, носа або рота невідомий, але вважається дуже низьким [31,34,41].

Фактори ризику інфікування вірусом гепатиту С у вагітних:

- застосування внутрішньовенних препаратів і наркотиків в анамнезі й під час вагітності;
- переливання крові в анамнезі та/або під час вагітності;
- наявність статевого партнера, який був або є ін'єкційним наркоманом;
- наявність інфекцій, що передаються статевим шляхом, під час вагітності або в анамнезі;
- наявність татувань і пірсингів, косметичні процедури в анамнезі;
- проведення діалізу;
- наявність антитіл до гепатиту С;
- наявність кількох статевих партнерів;
- виявлення вірусу гепатиту С у матерів вагітних [13].

Вплив вагітності на перебіг гепатиту С. Вагітність не є обтяжливим фактором для гепатиту С і не становить ризику для жінки. Загострення хронічної вірусної інфекції на тлі вагітності рідкісні і виявляються переважно слабким чи помірним підвищенням активності трансаміназ, переважно в I триместрі вагітності чи після пологів. У II триместрі вагітності, навпаки, можливе зниження активності запального процесу в печінці за рахунок гіперкортицизму на тлі переважно імуноопосередкованого характеру її пошкодження вірусами [48].

На думку інших авторів, вірусне навантаження збільшується до III триместру вагітності, а за місяць після пологів повертається до попереднього рівня. Відповідно, може змінюватися рівень аспартатамінотрансферази (АСаТ), однак рівень трансаміназ часто не корелює з рівнем віремії. У дослідженні автори визначали АСаТ у III триместрі вагітності та за 6 місяців після пологів. У цьому дослідженні виявлено, що АСаТ із високого рівня в I триместрі до III триместру досягає нормальних величин, зростаючи за 6 місяців після пологів, знову досягаючи рівня I триместру [45]. Факторами ризику загострення або ускладнень захворювання печінки у зв'язку з вагітністю є наявність до її настання ознак активності печінкового процесу та/або холестазу, наявність стадії цирозу печінки з ознаками портальної гіпертензії, а також ко-інфекція ВІЛ/ХГС (хронічний гепатит С), ХГВ/ХГС, ін'єкційна наркоманія до/під час вагітності. Ці обтяжливі обставини не лише провокують загострення хронічного гепатиту,

але й можуть спричинити розвиток печінкової декомпенсації [13,23,28,38].

Однією з особливостей гепатиту С є можливість продукції ревматоїдного фактора — роль антигену дістається комплексу HCV-ліпопротеїнів низької щільності. Ревматоїдний фактор становить основу для кріоглобулінів (виявляються у 42–96% інфікованих). Саме це є причиною розвитку ряду захворювань: кріоглобулінемічного васкуліту, антифосфоліпідного синдрому (АФС), вузликового поліартриту, В-клітинної неходжкінської лімфоми, імунної тромбоцитопенії, синдрому Шегрена, пізньої шкірної порфірії, червоного плоского лишая, цукрового діабету типу 2, аутоімунного тиреоїдиту [12]. За даними різних авторів, АФС при хронічній вірусній інфекції зустрічається в 20–51% спостережень. Цікавими є повідомлення про те, що причиною невиношування вагітності у хворих на АФС при ХГС є антитіла до фосфоліпідів класу М, які, володіючи здатністю до адгезії, сприяють злиттю клітин і перетворенню цитотрофобласту на синцитіотрофобласт. Останніми роками вказується, що АФС у вагітних із хронічною інфекцією, зокрема з гепатитом С, ще більшою мірою ускладнює перебіг вагітності внаслідок патогенетичної дії АФС на судини плаценти з розвитком тромбозів та порушенням плацентарного кровотоку, тому такі хворі становлять групу подвійного ризику з невиношування вагітності та перинатальних втрат [1,40,42,43].

Поряд із характерними та добре вивченими змінами в системі гемостазу, у вагітних з АФС і хронічною HCV-інфекцією розвиваються зміни в імунній системі, що відображають як наявність хронічного інфекційного процесу, так і активного аутоімунного процесу, вивчення яких становить безперечний науковий інтерес та важливе практичне значення і безпосередньо обґрунтовує вибір виду терапії АФС у хворих з хронічним гепатитом С. Справа в тому, що для терапії АФС під час вагітності застосовуються стандартні схеми ведення, що включають антикоагулянти та антиагреганти на тлі імуносупресивної глюкокортикоїдної терапії. Проте за наявності хронічної вірусної інфекції, за умов імунодефіциту, що розвивається, призначення глюкокортикостероїдів протипоказане, бо призводить до посилення реплікації вірусу, як наслідок, — до активації АФС. Тому препаратами вибору у вагітних із хронічними інфекціями та АФС є антикоагулянти, що дають змогу стабілізувати параметри гемостазу без негатив-

ного впливу на імунну систему [1]. Останніми роками все частіше з'являються роботи, що обговорюють необхідність і результативність терапії хронічного гепатиту С під час вагітності [37].

Вплив гепатиту С на перебіг вагітності. Більшість вагітних із HCV мають хронічне ураження, і здебільшого хронічний вірусний гепатит перебігає з мінімальним або слабким ступенем активності. Але вагітні з гострим вірусним гепатитом мають вищий ризик захворюваності та смертності порівняно з вагітними з хронічним вірусним гепатитом. Інкубаційний період при вірусному гепатиті С коливається від 2 до 26 тижнів (у середньому — 6–8 тижнів). Жовтяниця розвивається у 20% хворих жінок. Інші симптоми — нудота, блювання, біль у правому підбер'ї, потемніння сечі, слабо виражені та характерні для всіх вірусних гепатитів. Саме тому гостра фаза часто залишається нерозпізнаною [48].

Хронічний гепатит С з мінімальним або слабким ступенем активності практично не впливає на перебіг вагітності. Ризик невиношування, ускладнень під час вагітності та пологів, вроджених аномалій плода та інших несприятливих результатів не перевищує такого у вагітних без хронічного гепатиту. Однак наявність у вагітної хронічного вірусного гепатиту високого ступеня запальної активності та/або холестазу і особливо цирозу печінки у фазі декомпенсації, а також інших обтяжливих факторів призводить до розвитку гестозу, екскреторного гепатозу, невиношування вагітності та життєво небезпечних ускладнень під час пологів [19,48]. Деякі дослідження схиляють до висновку про відсутність негативного їх впливу на утробний розвиток плода, але вказують на внутрішньоутробне інфікування внаслідок підвищення рівня вірусемії в III триместрі гестаційного періоду та зростаючий ризик інфікування дитини під час пологів [39].

Інші джерела свідчать, що серед жінок із реплікативними формами HCV-інфекції в 2,8% випадків жінки з високим вірусним навантаженням (РНК HCV — $4,65 \times 10^6$ коп./мл), помірним ступенем активності гепатиту відбувся викидень на 18-му тижні гестації. Наступна вагітність через 2 роки, що перебігала на тлі терапії, з мінімальними показниками цитолізу та помірним вірусним навантаженням у III триместрі закінчилася народженням здорової неінфікованої дитини [27,50].

Існують підтвердження про несприятливий вплив вірусного гепатиту С на структуру

і функції плаценти. У вагітних, крім патологічного процесу в гепатобіліарній системі, відзначаються порушення функції плаценти, зокрема її патологія, зумовлена морфологічними і функціональними змінами (порушенням мікроциркуляції та згортальної системи крові). Унаслідок порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів плаценти частими ускладненнями вагітності та пологів у HCV-інфікованих жінок є ранні гестози, загроза переривання вагітності, внутрішньоутробна гіпоксія плода, самовільні викидні в різні терміни гестації, передчасні пологи, первинна слабкість пологової діяльності, анемія вагітних, синдром затримки розвитку та гіпотрофія плода [26,35].

Також, за даними досліджень вчених Великої Британії, для матері збільшується ризик післяпологових кровотеч, печінкової коми, ниркової недостатності, коагулопатії та гепаторенального синдрому. Усе це призводить до зростання рівнів материнської захворюваності та смертності. Медикаментозне переривання вагітності не змінює прогнозу пацієнтки. Інфекція HCV тісно пов'язана з холестазом і передчасними пологамі. Для плода збільшується частота абортів, передчасних пологів (1,6% і 5,7% випадків), і внутрішньоутробної смерті, що призводить до збільшення випадків викиднів. Поява вроджених вад розвитку плода після перенесення вірусного гепатиту на ранніх термінах вагітності не доведена. Ризик перинатальної передачі (10–40%) є високим при супутній інфекції ВІЛ та вірусного гепатиту В, оскільки на тлі імуносупресії відбувається велика активація вірусу. Ризик зараження HCV плода чи новонародженого підвищується за наявності в матері наркоманії. Найменший ризик внутрішньоутробного інфікування відмічається при HCV сероконверсії під час вагітності [8,21]. Хоча й можлива вертикальна передача HCV плоду, інфікування гепатитом С не є протипоказанням до вагітності. Рівень трансплацентарної трансмісії становить 5–6% [48]. Інфікування дитини відбувається переважно під час пологів, але може і трансплацентарно та постнатально. Основними механізмами інфікування під час пологів є потрапляння крові матері на поверхневі сідна, кон'юнктиви плода під час проходження через родові шляхи, заковтування плодом навколоплідних вод і так звані материнсько-плодові інфузії через пупкову вену внаслідок розриву дрібних судин плаценти [4].

Дослідження показали, що до внутрішньоутробного інфікування схильні тільки ті плоди, у матерів яких спостерігається гепатит С інфікування лімфоцитів. З погляду інших дослідників, певну роль відіграє генотип хронічного гепатиту С при вертикальній передачі. Можливість пренатального, перинатального та постнатального шляхів зараження HCV (з переважанням перинатального) також вважається доведеною, але, на відміну від HBV, значущість їх незначна, оскільки доза вірусу гепатиту С, що може викликати інфекційний процес, на кілька порядків вище, ніж другого [8,10,15].

Поряд із цим існує думка, що вертикальна передача HCV-інфекції пропорційна рівню віремії, і найбільша частота передачі вірусу відзначена в жінок з віремією від 1 млн копій/мл. Кореляція титру HCV РНК із вертикальною частотою передачі вірусу підтверджена й іншими авторами. На користь можливості внутрішньоутробного інфікування плода свідчать показане в ряді робіт виявлення HCV РНК у сироватці крові новонароджених у перші години після народження, у тому числі з високим ступенем гомології ізолятів HCV, отриманих від матері та дитини. Виявлений у дітей менший, ніж в їхніх матерів, ступінь гетерогенності HCV дає змогу припустити, що дитині передається лише невелика, що має більше інфікування, субпопуляція материнського HCV. Висловлено також гіпотезу, що материнські анти-HCV можуть запобігати інфікуванню дитини, знижуючи кількість вірусних частинок [18]. Водночас є дані, що рівень віремії, який передбачав би інфікування дитини, не може бути визначеним. Деякі дослідники вбачають ризик внутрішньоутробного зараження дітей від жінок із хронічним гепатитом С та високим рівнем віремії при проведенні амніоцентезу, особливо це стосується амніоцентезу, проведеного трансплацентарно. Існує думка, що при високому вірусному навантаженні й хронічній печінковій недостатності пологи шляхом кесаревого розтину можуть знижувати рівень вірусного навантаження, на відміну від пологів природним шляхом, при яких немовля має тісний контакт з інфікованою материнською кров'ю (особливо за наявності розривів піхви, шийки матки тощо), вагінальним секретом, навколоплідними водами. Інші стверджують, що метод пологорозродження не впливає на трансмісію вірусу гепатиту, яка обумовлена тільки рівнем вірусного навантаження і ко-інфекцією ВІЛ [4,35,46].

Але за даними літератури можна виділити фактори, які підвищують ризик передачі HCV від матері до дитини: висока вірусемія, розвиток гострого гепатиту С в III триместрі вагітності, ко-інфекція гепатит С і ВІЛ, передчасний розрив плодового міхура, травматизація пологових шляхів під час пологів, тривалість безводного проміжку понад 6 годин, TORCH-інфекції у вагітної, передчасне відшарування плаценти, шкідливі звички матері (вживання наркотиків і куріння), що підвищують проникливість фетоплацентарного бар'єру, інвазивні втручання під час пологів [10]. Отже, вертикальний шлях передачі HCV-інфекції є найчастішим шляхом інфікування дітей. Усі діти, народжені від анти-HCV-позитивних матерів, є анти-HCV-позитивними при народженні внаслідок пасивного перенесення антитіл через плаценту та зберігають противірусний імунітет протягом 12 місяців після народження. Якщо анти-HCV антитіла виявляються більш ніж через 18 місяців після народження, це є підтвердженням інфікованості, навіть у разі негативного тесту на HCV-РНК. Приблизно 90–94% вертикально інфікованих дітей є HCV-РНК-позитивними до 3 місяців життя, решта 6–10% стають HCV-позитивними до 1 року життя [6,15].

Подальше спостереження дітей залежить від HCV-РНК позитивності чи негативності в матері. У HCV-РНК негативних матерів без вірусемії під час вагітності ризик інфікування настільки малий, що перше дослідження дітей слід проводити у 3, 9–12 та 18 місяців. Пік підйому аланінамінотрансферази (АЛат) інфікованих дітей спостерігається на 3–4-му місяці життя. Надалі рівень АЛат знижується, але вірусемія виявляється у 80% спостережень [45]. У переважній більшості інфікованих у перинатальному періоді дітей розвивається хронічний гепатит, що характеризується зазичай латентним перебігом і низькою активністю (або мінімальними змінами) при морфологічному дослідженні, проте природний перебіг перинатально набутої HCV-інфекції недостатньо вивчений, тому є потреба проведення проспективних досліджень [11,23]. Хоча HCV виявляється в грудному молоці, концентрація вірусу мала, і він здатний руйнуватися в травному тракті плода, тому, мабуть, грудне вигодовування не має бути протипоказане за наявності, за винятком, жінок із первинним інфікуванням HCV на пізніх термінах вагітності. Однак

існує думка, що саме собою виявлення HCV у грудному молоці свідчить про високий рівень віремії, тому може бути причиною інфікування новонароджених. При цьому слід уникати годування груддю, якщо є травми сосків, які супроводжуються виділенням крові [33,47].

Діагностика. Під час збору анамнезу в жінки рекомендовано одразу визначити групи ризику та провести скринінг у випадках: ВІЛ-позитивних жінок; наявності інфекцій, що передаються статевим шляхом; наявності антитіл до гепатиту С; вживання наркотиків (в анамнезі або на цей момент) або наявності сексуального партнера, що був або є ін'єкційним наркоманом; переливання крові або її замінників (враховуються і 2000-ні роки); гемодіалізу в анамнезі або на момент проведення скринінгу; наявності в жінки татуювань, пірсингу; використання косметичних ін'єкцій; наявності підвищеного рівня сироваткових трансаміназ; виявлення вірусу гепатиту С у матері; жінок, що працюють у сфері медицини [3,20]. Слід звернути увагу на загальне нездужання, підвищення температури, стомлюваність, схуднення, нудоту, блювання, появу жовтяниці та/або потемніння сечі, знебарвлення калу. Детальний збір сімейного анамнезу, анамнезу життя допоможе виявити джерело і фактори передачі інфекції. Фізикальний огляд дає змогу виявити наявність жовтяничного фарбування шкіри та слизових оболонок [13,20].

Неспецифічна діагностика необхідна для комплексної оцінки ступеня тяжкості хвороби і для подальшого прогнозу перебігу вагітності. До неї можна віднести: клінічний аналіз крові з визначенням лейкоцитарної формули та кількості тромбоцитів для своєчасного виявлення ускладнень і невідкладних станів. При неускладненому перебігу вірусного гепатиту С анемія виникає рідко. При фульмінантній чи ускладнених формах спостерігається лейкоцитоз, нейтрофіліоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, тромбоцитопенія, уповільнення швидкості осідання еритроцитів. Загальний аналіз сечі для виявлення ознак порушення пігментного обміну та супутньої бактеріальної інфекції сечовивідних шляхів. При цьому часто виявляють зміну кольору сечі, підвищення уробіліногену та жовчних пігментів (можливе вже в переджовтяничний період). Біохімічний аналіз крові: загальний білірубін та його фракції, АЛат, АсАТ, лужна фосфатаза, гамма-глутамілтранспептидаза (ГГТП), холінестерази,

холестерин для оцінки наявності та активності синдромів цитолізу та холестазу. Виконується для визначення оцінки базового рівня показників (збільшення активності АлАТ завжди супроводжує загострення гепатиту С, ГГТП підвищений як у випадках, гострого, так і хронічного гепатиту С). Коагулограма: визначення часу згортання нестабілізованої крові або рекальцифікації плазми, часу кровотечі, протромбінового часу в крові або в плазмі, тромбінового часу в крові. Очікуване виявлення зниження фібриногену та факторів згортання: II, V, VII, VIII, IX, X, зниження протромбінового часу, подовження періоду згортання крові, зниження протромбінового індексу [25,30].

Специфічна діагностика. Для специфічної діагностики використовуються імуноферментні методи: імуноферментний аналіз (III покоління є найбільш чутливим) та ELISA-тест, що дають змогу якісного визначення антитіл до гепатиту С (IgG, IgM до білків HCV — Core, NS3, NS4 та NS5). Для оцінки характеристик спектра антитіл до окремих білків гепатиту С може бути використаний імуноблотинг, що базується на диференційному визначенні окремих антитіл до окремих АГ гепатиту С. Альтернативним дешевим аналогом такого тесту є тест-системи з роздільно сорбованими на планшетах антигенами вірусу гепатиту С. Саме ці тест-системи можна використовувати як скринінгові для вагітних, а також жінок, що планують вагітність [20].

Молекулярно-генетичні методи спрямовані на виявлення геному вірусу та кількісне його визначення. Для цього широко використовується тест на полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР), ампліфікацію нуклеїнових кислот (НАТ). Як альтернатива НАТ може використовуватися комплекс Моноліза — ВГС-АГ-АТ (Bio-Rad, США) для одночасного виявлення core-білка вірусу гепатиту С та антитіл до вірусу гепатиту С для діагностики вірусу гепатиту С у період серологічного «вікна», що дає змогу скоротити серонегативний період і діагностувати захворювання раніше за ПЛР (більше ніж у половині випадків). Найбільш інформативним дослідженням для визначення ступеня активності гепатиту, стадії фіброзування, для диференційної діагностики, діагностики супутньої патології є пункційна біопсія печінки. Також у ході досліджень були відкриті кілька неінвазивних тестів на фіброз на основі показників крові або сироваткових індексів: APRI (співвід-

ношення АсАТ, тромбоцитів), FIB-4 (співвідношення віку, АсАТ, АлАТ, тромбоцитів), FibroTest (співвідношення гамма-глутаміл-трансферази, гаптоглобіну, білірубину, А1-аполіпопротеїну, альфа2-макроглобуліну), що виявилися досить інформативними і можуть у комбінації між собою забезпечити надійний метод неінвазивного контролю прогресування фіброзу печінки [7,48]. Ще у 2013 р. Food and Drug Administration схвалено використання транзиторної еластографії (FibroScan) як неінвазивної технології для визначення ступеня фіброзу печінки. Для діагностики цирозу (F4) FibroScan мав аналогічну чутливість (86%), що і FibroTest (88%), але значно вищу чутливість за APRI. FibroScan мав специфічність (87%), аналогічну APRI (89%), але значно кращу специфічність, ніж FibroTest (73%) [5].

Лікування. Основна мета лікування — стійка елімінація РНК вірусу гепатиту С, що супроводжується стабільною нормалізацією рівня сироваткових трансаміназ і поліпшенням гістологічної картини. До відкриття препаратів прямої противірусної дії (ПППД) застосовували інтерферон і рибавірин. Але чисельні дослідження свідчили про їх вплив на плід як під час вагітності, так і в період годування груддю. Тому акушери-гінекологи не призначали ці препарати [14]. Зараз існують актуальні схеми лікування, що включають у себе різні комбінації ПППД (препарати, що є інгібіторами протеази гепатиту С, полімерази гепатиту С, вірусного неструктурного білка 5А, протеази NS3/4А тощо). При цьому під час досліджень різних комбінацій ПППД для лікування гепатиту С, такі основні комбінації, як софосбувір/рибавірин; софосбувір/пегінтерферон/рибавірин; софосбувір/даклатасвір; ледіпасвір/софосбувір, були протипоказані вагітним, а також тим, хто планує вагітність у найближчі 12 місяців [22,37].

Профілактика. Через відсутність специфічної профілактики великого значення набуває проведення скринінгу в групах ризику, виявлення хворих жінок на гепатит С та їх лікування до вагітності. Важливою залишається перевірка крові донорів із використанням тест-систем для виявлення маркерів гепатиту С, визначення у всіх донорів активності ферментів цитолізу [16,17,24]. За останнє десятиліття значно зросла кількість вагітних жінок, у яких вияляють HCV-інфекцію, що є реальною загрозою передачі її від матері до дитини, оскільки збудників вірусного гепатиту можна віднести до

можливих етіологічних факторів материнсько-плодової інфекції. Перинатальний (або вертикальний) шлях передачі гепатиту С від інфікованої матері дитині є надзвичайно важливою проблемою практичної медицини. До групи ризику стосовно передачі гепатиту С новонародженим входять ВІЛ-інфіковані матері, вагітні, які вживають наркотичні речовини, і матері, які мають одночасно ознаки імуносупресії. Зауважимо, що на цей час не вироблено єдиного погляду на можливість передачі гепатиту С статевим шляхом та від матері плода (антенатально, інтранатально та постнатально) [10,14,19,29,39,48]. У зв'язку з цим виникає необхідність подальшого вивчення впливу HCV-інфекції на перебіг вагітності та стан плода. Потребує вирішення таке важливе питання,

як тактика ведення пологів у вагітних жінок із HCV-інфекцією.

Висновки

Аналіз проведених в Україні та світі досліджень свідчить, що вагомими факторами ризику перинатального інфікування вірусного гепатиту С є період хвороби, ступінь вірусемії в матері, термін вагітності, тактика ведення пологів, недоношеність, низька маса тіла дитини при народженні. Подальші дослідження цієї проблеми є актуальними у зв'язку з необхідністю удосконалення тактики прегравідарної підготовки, профілактики та лікування акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з HCV-інфекцією.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Abdel-Wahab N, Talathi S, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. (2018). Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 27 (4): 572–583. doi: 10.1177/0961203317731532.
2. Aniszewska M, Pokorska-Spiwak M, Kowalik-Mikołajewska B, Pluta M, Marczyńska M. (2019). Hepatitis C infection among pregnant women in central Poland: Significance of epidemiological anamnesis and impact of screening tests to detect infection. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*. 28 (3): 313–318. doi: 10.17219/acem/76739.
3. Barritt AS, Jhaveri R. (2018). Treatment of Hepatitis C during Pregnancy-Weighing the Risks and Benefits in Contrast to HIV. *Current HIV/AIDS reports*. 15 (2): 155–161. doi: 10.1007/s11904-018-0386-z.
4. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. (2014). Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases*. 59 (6): 765–773.
5. Chang PE, Goh GB, Ngu JH, Tan HK, Tan CK. (2016). Clinical applications, limitations and future role of transient elastography in the management of liver disease. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*. 7 (1): 91–106. doi: 10.4292/wjgpt.v7.i1.91.
6. Chappell CA, Hillier SL, Crowe D, Meyn LA, Bogen DL, Krans EE. (2018). Hepatitis C Virus Screening Among Children Exposed During Pregnancy. *Pediatrics*. 141 (6): e20173273. doi: 10.1542/peds.2017-3273.
7. Chilaka VN, Konje JC. (2021). Viral Hepatitis in pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 256: 287–296. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.052.
8. Compagnone A, Catenazzi P, Riccardi R, Zuppa AA. (2019). Mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *Minerva pediatrica*. 71 (2): 174–180. doi: 10.23736/S0026-4946.18.04898-3.
9. Dibba P, Cholanckeril R, Li AA, Patel M et al. (2018). Hepatitis C in Pregnancy. *Diseases (Basel, Switzerland)*. 6 (2): 31. doi: 10.3390/diseases6020031.
10. El-Shabrawi M, Kamal NM, Mogahed EA, Elhusseini MA, Aljabri MF. (2019). Perinatal transmission of hepatitis C virus: an update. *Archives of medical science: AMS*. 16 (6): 1360–1369. doi: 10.5114/aoms.2019.83644.
11. Epstein RL, Sabharwal V, Wachman EM, Saia KA, Vellozzi C, Hariri S, Linas BP. (2018). Perinatal Transmission of Hepatitis C Virus: Defining the Cascade of Care. *The Journal of pediatrics*. 203: 34–40.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.07.006.
12. Ferri C, Sebastiani M, Antonelli A, Colaci M, Manfredi A, Giuggioli D. (2012). Current treatment of hepatitis C-associated rheumatic diseases. *Arthritis research & therapy*. 14 (3): 215. doi: 10.1186/ar3865.
13. Floreani A. (2013). Hepatitis C and pregnancy. *World journal of gastroenterology*. 19 (40): 6714–6720. doi: 10.3748/wjg.v19.i40.6714.
14. Freriksen J, van Seyen M, Judd A, Gibb DM, Collins IJ, Greupink R, Russel F, Drenth J, Colbers A, Burger DM. (2019). Review article: direct-acting antivirals for the treatment of HCV during pregnancy and lactation — implications for maternal dosing, foetal exposure, and safety for mother and child. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 50 (7): 738–750. doi: 10.1111/apt.15476.
15. Gowda C, Smith S, Crim L, Moyer K, Sánchez PJ, Honegger JR. (2021). Nucleic Acid Testing for Diagnosis of Perinatally Acquired Hepatitis C Virus Infection in Early Infancy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 73 (9): e3340–e3346. doi: 10.1093/cid/ciaa949.
16. Gupta E, Bajpai M, Choudhary A. (2014). Hepatitis C virus: Screening, diagnosis, and interpretation of laboratory assays. *Asian journal of transfusion science*. 8 (1): 19–25. doi: 10.4103/0973-6247.126683.
17. Hofstra S, Falla AM, Duffell EF, Hahné S, Amato-Gauci AJ, Veldhuijzen IK, Tavoschi L. (2017). Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: a systematic review. *Epidemiology and infection*. 145 (14): 2873–2885. doi: 10.1017/S0950268817001947.
18. Huang QT, Hang LL, Zhong M, Gao YF, Luo ML, Yu YH. (2016). Maternal HCV infection is associated with intrauterine fetal growth disturbance: A meta-analysis of observational studies. *Medicine*. 95 (35): e4777. doi: 10.1097/MD.0000000000004777.
19. Huang QT, Huang Q, Zhong M, Wei SS, Luo W, Li F, Yu YH. (2015). Chronic hepatitis C virus infection is associated with increased risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *Journal of viral hepatitis*. 22 (12): 1033–1042. doi: 10.1111/jvh.12430.
20. Hughes BL, Page CM, Kuller JA. (2017). Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *American journal of obstetrics and gynecology*. 217 (5): B2–B12. doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.039.
21. Jhaveri R, Swamy GK. (2014). Hepatitis C Virus in Pregnancy and Early Childhood: Current Understanding and Knowledge Deficits. *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 3 (1): S13–S18. doi: 10.1093/jpids/piu045.
22. Kanninen TT, Dieterich D, Asciutti S. (2015). HCV vertical transmission in pregnancy: New horizons in the era of DAAs. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 62 (6): 1656–1658. doi: 10.1002/hep.28032.
23. Le Campion A, Larouche A, Fauteux-Daniel S, Soudeyns H. (2012). Pathogenesis of hepatitis C during pregnancy

- and childhood. *Viruses*. 4 (12): 3531–3550. doi: 10.3390/v4123531.
24. Lopata SM, McNeer E, Dudley JA, Wester C, Cooper WO, Carlucci JG, Espinosa CM, Dupont W, Patrick SW. (2020). Hepatitis C Testing Among Perinatally Exposed Infants. *Pediatrics*. 145 (3): e20192482. doi: 10.1542/peds.2019-2482.
 25. Maasoumy B, Wedemeyer H. (2012). Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*. 26 (4): 401–412. doi: 10.1016/j.bpg.2012.09.009.
 26. Mamatova MR, Muftaidinova ShK, Mamadiyeva MS. (2017). Obstetric and perinatal outcomes in women with viral hepatitis C. *Young scientist*. 16 (150): 55–57. [Маматова МР, Муфтайдинова ШК, Мамадиева МС. (2017). Акушерские и перинатальные исходы у женщин с вирусным гепатитом С. *Молодой ученый*. 16 (150): 55–57].
 27. Mateyko HB, Matvisiv MV. (2017). Risk of the fetus and newborn infection in pregnant women with HBV- and HCV-infection. *Infectious diseases*. 2: 9–14. [Матейко ГБ, Матвісів МВ. (2017). Ризик інфікування плода і новонародженого у вагітних жінок з HBV- і HCV-інфекцією. *Інфекційні хвороби*. 2: 9–14]. doi: 10.11603/1681-2727.2017.2.7994.
 28. Mavilia MG, Wu GY. (2017). Mechanisms and Prevention of Vertical Transmission in Chronic Viral Hepatitis. *Journal of clinical and translational hepatology*. 5 (2): 119–129. doi: 10.14218/JCTH.2016.00067.
 29. Money D, Boucoiran I, Wagner E, Dobson S, Kennedy A, Lohn Z, Krajden M, Yoshida EM. (2014). Obstetrical and neonatal outcomes among women infected with hepatitis C and their infants. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC=Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC*. 36 (9): 785–794. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30480-1.
 30. Monteith C, Ni Áinle F, Cooley S, Lambert JS, Kelleher B, Jackson V, Eogan M. (2014). Hepatitis C virus-associated thrombocytopenia in pregnancy: impact upon multidisciplinary care provision. *Journal of perinatal medicine*. 42 (1): 135–138. doi: 10.1515/jpm-2013-0080.
 31. Muñoz-Gámez JA, Salmerón J, Ruiz-Extremera Á. (2016). Hepatitis C durante la gestación, transmisión vertical y nuevas posibilidades de tratamiento [Hepatitis C during pregnancy, vertical transmission and new treatment possibilities]. *Medicina clinica*. 147 (11): 499–505. doi: 10.1016/j.medcli.2016.04.003.
 32. Parent S, Salters K, Awendila L, Ti L. (2018). Hepatitis C and pregnancy outcomes: a systematic review protocol. *BMJ open*. 8 (12): e024288. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024288.
 33. Pfaender S, Heyden J, Friesland M, Ciesek S, Ejaz A, Steinmann J, Steinmann J, Malarski A, Stoiber H, Tsiavaliaris G, Bader W, Jahreis G, Pietschmann T, Steinmann E. (2013). Inactivation of hepatitis C virus infectivity by human breast milk. *The Journal of infectious diseases*. 208 (12): 1943–1952. doi: 10.1093/infdis/jit519.
 34. Pott H, Junior Theodoro M, de Almeida Vespoli J, Senise JF, Castelo A. (2018). Mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 224: 125–130. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.03.034.
 35. Prasad MR, Honegger JR. (2013). Hepatitis C virus in pregnancy. *American journal of perinatology*. 30 (2): 149–159. doi: 10.1055/s-0033-1334459.
 36. Public Health Center. (2018). Hepatitis C in Ukraine: epidemiological characteristics and severity assessment. [Центр громадського здоров'я. (2018). Гепатит С в Україні: епідеміологічна характеристика та оцінка тяжкості].
 37. Ragusa R, Corsaro LS, Frazzetto E, Bertino E, Bellia MA, Bertino G. (2020). Hepatitis C Virus Infection in Children and Pregnant Women: An Updated Review of the Literature on Screening and Treatments. *AJP reports*. 10 (1): e121–e127. doi: 10.1055/s-0040-1709185.
 38. Rahim MN, Pirani T, Williamson C, Heneghan MA. (2021). Management of pregnancy in women with cirrhosis. *United European gastroenterology journal*. 9 (1): 110–119. doi: 10.1177/2050640620977034.
 39. Reid S, Day CA, Bowen DG, Minnis J, Ludlow J, Jacobs S, Gordon A, Haber PS. (2018). Vertical transmission of hepatitis C: Testing and health-care engagement. *Journal of paediatrics and child health*. 54 (6): 647–652. doi: 10.1111/jpc.13832.
 40. Rezk M, Omar Z. (2017). Deleterious impact of maternal hepatitis-C viral infection on maternal and fetal outcome: a 5-year prospective study. *Archives of gynecology and obstetrics*. 296 (6): 1097–1102. doi: 10.1007/s00404-017-4550-2.
 41. Roudot-Thoraval F. (2021). Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 45 (3): 101596. doi: 10.1016/j.clinre.2020.101596.
 42. Schillie SF, Canary L, Koneru A, Nelson NP, Tanico W, Kaufman HW, Hariri S, Vellozzi CJ. (2018). Hepatitis C Virus in Women of Childbearing Age, Pregnant Women, and Children. *American journal of preventive medicine*. 55 (5): 633–641. doi: 10.1016/j.amepre.2018.05.029.
 43. Seto MT, Cheung KW, Hung I. (2020). Management of viral hepatitis A, C, D and E in pregnancy. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*. 68: 44–53. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.03.009.
 44. Stasi C, Silvestri C, Voller F. (2020). Update on Hepatitis C Epidemiology: Unaware and Untreated Infected Population Could Be the Key to Elimination. *SN comprehensive clinical medicine*. 2 (12): 2808–2815. doi: 10.1007/s42399-020-00588-3.
 45. Tosone G, Maraolo AE, Mascolo S, Palmiero G, Tambaro O, Orlando R. (2014). Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers. *World journal of hepatology*. 6 (8): 538–548. doi: 10.4254/wjh.v6.i8.538.
 46. Tovo PA, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, Garazzino S. (2016). Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World journal of gastroenterology*. 22 (4): 1382–1392. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1382.
 47. Villar LM, Cruz HM, Barbosa JR, Bezerra CS, Portilho MM, Scalioni L. (2015). Update on hepatitis B and C virus diagnosis. *World journal of virology*. 4 (4): 323–342. doi: 10.5501/wjv.v4.i4.323.
 48. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Sanguaneko A, Upala S, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. (2017). Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Clinics and research in hepatology and gastroenterology*. 41 (1): 39–45. doi: 10.1016/j.clinre.2016.07.004.
 49. World Health Organization. (2017). Global hepatitis report 2017: World Health Organization.
 50. Znovets TV, Baranovskaya EI, Zhavoponok CB, Znovets IA. (2018). Perinatal outcomes of HCV infection. *Medical Journal*. 4: 57–61. [Зновець ТВ, Барановська ЕІ, Жаворонок СВ, Зновець ІА. (2018). Перинатальні исходи HCV-інфекції. *Медицинський журнал*. 4: 57–61].

Відомості про авторів:

Чайка Кирило Володимирович — д. мед. н, проф. каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0003-3518-1780>.

Запопадна Юлія Миколаївна — аспірант каф. акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗ України імені П.Л. Шупика.

Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9. <https://orcid.org/0000-0001-5494-4064>.

Стаття надійшла до редакції 07.11.2021 р.; прийнята до друку 05.03.2022 р.