снизить риск перинатального инфицирования младенца. Во время лечения и в течение 6 месяцев после противовирусной терапии женщина должна соблюдать правила контрацепции.

Приводим примеры из нашей практики, говорящие об эффективности терапии хронического вирусного гепатита С до запланованной беременности в программе профилактики перинатального инфицирования младенцев.

Юлия поступила в детский гепатологический центр в возрасте 16,5 лет по поводу обнаружения антител к вирусному гепатиту С, повышения активности АЛТ и АСТ. В анамнезе: около 4 лет назад перенесла гепатит неуточненной этиологии. При поступлении состояние средней тяжести. Жалобы на повышенную утомляемость, периодические боли в правом подреберье. Склеры субиктеричны. Печень из-под реберного края выступает на 2-3-2 см плотновата, чувствительна при пальпации. Селезенка у реберного края.

Результаты обследования. Активность АЛТ и АСТ по величине более 4 норм, anti-HCV положительные, RNA HCV обнаружена, генотип 3a. Маркеры вирусов гепатита В, HIV нет. УЗИ печени: размеры увеличены, эхоплотность умеренно повышена, гистоплотность паренхимы 21 ед., нижний правый угол закруглен. V. portae – 0,8 см. Больная направлена в Клинику преемственности внутренних болезней им. В.Х.Василенко ММА им. И.М.Сеченова, где проведена пункционная биопсия печени. Индекс гистологической активности равен 10 баллов по Knodell. После обследования назначена противовирусная терапия: реферон-ЕС по 3 млн МЕ подкожно 3 раза в неделю, рибавирин ежедневно. Через месяц нормализовались печеночные ферменты, через 3 месяца RNA HCV отсутствует. Через год после терапии наступила беременность. На 5 и 30 неделях беременности anti-HCV положительные, RNA HCV не обнаружена, показатели АЛТ и АСТ в пределах нормы. Беременность закончилась самопроизвольными родами. Родилась девочка с массой 3 250,0 г. Учитывая, что у мамы отсутствует RNA HCV, рекомендовано грудное вскармливание.

В возрасте 1 месяца ребенок и мать обследованы в детском гепатологическом центре, одновременно научным сотрудником НИИ вирусологии РАМН Кистеневой Л.Б. исследован иммунологический статус. У матери: anti-HCV положительные, RNA HCV не обнаружена, активность АЛТ и АСТ в норме; при иммунологическом исследовании показатели Т-лимфоцитов, Т-хелперов, CD-8 клеток, ИРИ, CD-54 – в норме, апоптоз CD-95 умеренно повышен. Длительность наблюдения за матерью после противовирусной терапии 3 года. На протяжении этого периода anti-HCV IgG core, NS положительные в низкой концентрации, маркер репликации вируса не обнаруживается, активность АЛТ и АСТ в норме, иммунологический статус без особенностей. Констатирован стойкий вирусологический ответ на лечение.

У ребенка в возрасте 1, 3 и 6 месяцев биохимические пробы в пределах возрастной нормы, anti-HCV положительные, RNA HCV не обнаружена; при иммунологическом исследовании в 1 и 3 месяца отмечено незначительное повышение общего числа лимфоцитов, Т-лимфоцитов, Т-хелперов, в 9 месяцев – возрастная норма. УЗИ печени и селезенки без особенностей. Элиминация anti-HCV констатирована в 9 месяцев. При динамическом наблюдении в возрасте 3 лет девочка остается здоровой. Таким образом, адекватная комплексная противовирусная терапия женщины обеспечила профилактику врожденной инфекции вируса гепатита С у ребенка.

Ольга 28 лет, медработник, обследована в детском гепатологическом центре вместе с новорожденной дочерью. Впервые антитела к вирусу гепатита С обнаружены у женщины до наступления настоящей беременности, однако инфекционистом она не наблюдалась, противовирусную терапию не получала. Девочку приложили к груди в родильном зале, грудное вскармливание получила в течение трех недель.

Результаты обследования матери: активность АЛТ повышена до 5 норм, АСТ до 2 норм; anti-HCV – положительные, RNA HCV обнаружена, генотип 1 b, иммунологическое исследование – повышено содержание лимфоцитов, CD-95, снижен показатель Т-хелперов.

Результаты обследования ребенка: активность АЛТ-5,0 ммоль/л (норма до 0,68), АСТ-1,8 ммоль/л (норма до 0,4); anti-HCV – положительные, RNA HCV обнаружена, генотип 1 b; иммунологическое исследование – снижено процентное содержание общего числа лимфоцитов, Т-хелперов, индекс CD4/CD8 -0,8%, что характеризует глубокий иммунодефицит. Данные УЗИ – размеры печени увеличены, эхоплотность умеренно повышена, индекс первого сегмента изменен. Диагноз ребенка в процессе динамического наблюдения: хронический гепатит С (перинатальный), высокая активность, фаза репликации (RNA HCV) обнаружена, генотип 1 b.

Факторы, которые оказывают влияние на то, будет ли инфицирован ребенок, нуждаются в дальнейшем уточнении. В частности, сведения о роли грудного вскармливания противоречивы, обсуждаются вероятные механизмы передачи вируса, их оценка остается неопределенной. С нашей точки зрения, необходимо учитывать неоднозначность анализируемых анамнестических данных. Возможны в одном и том же случае в различных ситуациях ответы матери от «исключительно грудное вскармливание» до «ни разу не прикладывался к груди» и подобные им. Наш клинический опыт позволяет сформулировать практические рекомендации. Степень риска перинатального инфицирования новорожденного определяется фазой репликации вируса гепатита

у женщины во время беременности. Риск вертикальной передачи вируса гепатита В особенно высок в случаях, когда у женщины одновременно с HBs Ag обнаруживается HBe Ag. При обнаружении anti-HCV необходимо сразу же и на 30 неделе беременности провести исследования на маркер репликации вируса гепатита С - RNA HCV. Пациенткам с хроническим гепатитом с 30 недели беременности можно рекомендовать виферон – единственный препарат интерферона, разрешенный к применению в акушерской практике. Женщинам с маркерами репликации вирусов гепатитов рекомендуется отказ от грудного вскармливания новорожденных. Учитывая, что у 7% детей, рожденных больными ХГС и инфицированных перинатально, формируется хронический гепатит, надо информировать мать о риске перинатального инфицирования и об отсутствии показаний для прерывания беременности. Все дети, рожденные женщинами с маркерами вирусов гепатитов, должны наблюдаться в детском гепатологическом центре с возраста 1-2 месяца. Активная профилактика вертикальной трансмиссии (комбинированная противовирусная терапия больной хроническим вирусным гепатитом) возможна до наступления планируемой беременности.

Литература

1. *Балаян М.С., Михайлов М.И.* Энциклопедический словарь: вирусные гепатиты. – М., 1999. – 301 с.
2. *Шехтман М.М.* // Акуш.-во и гинекол. – 2000. – №4. – С 3–6.
3. *Кузин С.Н.* Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителей в России и некоторых странах СНГ: Автореф. дис... докт. мед. наук. – М., 1998. – 52 с.
4. *Laijā T.F. et al.* // Hepatol. – 2001. – Vol. 34, № 2. – P.223–229.
5. *Игнатова Т.М. и др.* Хронические заболевания печени вирусной и невирусной этиологии у беременных: тактика ведения, лечения.

УДК 616.36-002

ФАКТОРЫ РИСКА ВЕРТИКАЛЬНОЙ ТРАНСМИССИИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С (HCV)

И.А.МОСКОВСКАЯ*

Сформулированы факторы риска вертикальной передачи вируса гепатита С со стороны матери и показатели реализации перинатальной передачи у ребенка. Статистически значимы: обнаружение у матери RNA HCV ($p=0,041$), генотип 1 ($p<0,00001$). Для реализации перинатальной передачи у ребенка высоко значимы обнаружение RNA HCV ($p<0,00001$), генотип 1 ($p<0,00000$), повышение концентрации специфических антител к структурным и неструктурным белкам HCV, повышение активности АЛТ и/или АСТ

В последнее время изменились взгляды на механизмы реализации инфекций, традиционно определяемых, как «вирусные гепатиты с парентеральной передачей возбудителей». Важная роль в заболеваемости вирусными гепатитами детей первого года жизни принадлежит вертикальной трансмиссии от матерей [1]. Перинатальная передача вирусов гепатитов В (HBV) и С (HCV) от матери ребенку может реализоваться пренатально (трансплантарно), интранатально (во время родов) или постнатально во время ухода за новорожденным и/или грудного вскармливания [2]. На практике установление факта передачи HCV новорожденному – сложная задача. Подтверждение или исключение инфицирования ребенка определяет тактику его ведения, индивидуальный календарь прививок, прогноз. По данным обзоров мировой литературы, единого подхода к диагностике трансмиссии вируса от матери в исследованиях нет. Вертикальная трансмиссия HCV от матери ребенку констатирована в случаях персистенции anti-HCV у новорожденного по истечении 12-месячного возраста или выявлении RNA HCV, хотя бы однократно, до 18 месяцев. В ряде исследований проводилась диагностика вертикальной трансмиссии, например, определение anti-HCV у новорожденного по достижении 18-месячного возраста, детекция RNA HCV в возрасте 6 месяцев, определение RNA HCV, по крайней мере, дважды уровня аминотрансфераз или перекрестных генотипов материнских и детских штаммов. Спонтанный

* Центр детской гепатологии (Детская горбольница № 3)

клиренс вертикальной HCV-инфекции, иногда интерпретируемый как транзиторная вирусемия, был определен, как сероконверсия сывороточной RNA HCV, выявленной хотя бы однократно, и последующая RNA HCV-негативность, которая может сопровождаться ростом активности аминотрансфераз в период RNA HCV-позитивности и последующим исчезновением anti-HCV [3]. Результаты исследований носят ретроспективный характер и документируют частоту перинатального инфицирования.

На практике педиатр поставлен перед необходимостью ранней диагностики, определяющей терапевтические мероприятия, календарь профилактических прививок и прогноз у каждого ребенка с угрозой реализации перинатальной HCV-инфекции. Под нашим наблюдением находились дети, рожденные женщинами с маркерами HCV инфекции. Информация о детях и их матерях заносилась в электронную базу данных. При проведении статанализа в базе имелись сведения о 408 детях и 389 матерях. Статобработку данных вели в среде пакета Statistica (StatSoft, USA).

Факторы риска вертикальной передачи вируса гепатита С от матери и показатели реализации перинатальной передачи у ребенка сформировали по протоколу анализа перинатального гепатита С, проведенного Department of Neonatal Medicine - Hepatitis C RPA Newborn Care Protocol Book Royal Prince Alfred Hospital [5]. Персистенция anti-HCV констатирована у всех детей. Обнаружение перинатальной передачи у ребенка оценивалось через RNA HCV, генотип, повышение активности АЛТ и/или АСТ, факторы риска вертикальной трансмиссии HCV со стороны матери – через ее RNA HCV, генотип, активность АЛТ, сопутствующие инфекции (вирусами герпеса, CMV, HIV, Lues), наркозависимость, способ родоразрешения.

Для дифференциации «материнских антител» от антител, образующихся в ответ на переданную новорожденному инфекцию, определяли в динамике концентрацию суммарных антител классов IgM и IgG к структурным и неструктурным белкам вируса гепатита С [4]. Кроме того, оценивали взаимосвязь RNA HCV и показателей АЛТ и АСТ ребенка. Большинство переменных принимают в основном бинарные значения.

В частности, переменные *RNAreb* и *RNAm* (RNA HCV ребенка и матери соответственно) принимают значения «-» – RNA отрицательная и «+» – RNA положительная; переменные *CMVM*, *LuesM*, *HIVM* (инфекции CMV, Lues, HIV у матери) значения «-» – инфекция не обнаружена, «+» - инфекция обнаружена; *Kes* – кесарево сечение («-» – не проводилось, «+» – проводилось); *NarkM* – наркозависимость матери («-» – нет, «+» – да); *ALTM* – признак повышенной активности АЛТ у матери («0» – АЛТ ≤ 1,0 ммоль/л, «1» – АЛТ > 1). Переменная *GenM* принимает значение «g1», если у матери был обнаружен генотип 1a или генотип 1b и значение «g23», если был обнаружен генотип, но не 1a или 1b. Для оценки зависимости RNA HCV ребенка от перечисленных факторов построили таблицы сопряженности переменной *RNAreb* с переменными соответствующих факторов.

Учитывая то, что каждую дихотомическую переменную можно считать порядковой переменной, тесноту парной взаимосвязи RNA HCV ребенка с каждым из факторов риска оценили с помощью коэффициента ранговой корреляции R Спирмена. Результаты анализа парной сопряженности *RNAreb* с переменными факторами см. в табл. 1.

В результате анализа парной сопряженности эффекта с факторами (табл. 1) можно предположить наличие статистически значимой на уровне 0,05 взаимосвязи RNA HCV ребенка (переменная *RNAreb*) с факторами: RNA HCV мамы (*RNAm*), ее инфекцией вирусом герпеса (*GerpM*) и генотипом (*GenM*).

Влияние положительной RNA HCV у матери. Из табл. 1 следует, что в группе из 42 детей, мамы которых имели отрицательную *RNAm*, только у одного ребенка наблюдалось *RNAreb+*, что составило 2,4% (0%; 9,3%). Доверительный интервал для вероятности накрывает ноль, следовательно, оценка вероятности

положительной RNA HCV у ребенка при отсутствии таковой у матери не может быть признана статистически значимой. В группе из 164 детей, у мам которых обнаружена *RNAm+*, у 31 ребенка тоже наблюдалось *RNAreb+*, что составило 18,8% (12,3%; 25,5%). Границы 95% доверительного интервала не накрывают ноль, следовательно, оценка вероятности передачи RNA HCV от матери ребенку (оценка риска вертикальной передачи RNA HCV) уже может быть признана статистически значимой по крайней мере на 5% уровне значимости.

Таблица 1

Анализ сопряженности *RNAreb* с переменными факторов риска

Переменные факторов	Число детей с <i>RNAreb</i>		Оценка вероятности <i>RNAreb+</i>				Разность оценок вероятности		P для критерия		Корреляция по Спирмену		
	+	-	P, %	Границы 95% ДИ P, %		Δ , %	Границы 95% ДИ Δ, %		Пирсона	Фишера	R	p	
				L	H		L	H					
<i>RNAm</i>	+	31	133	18,9	12,3	25,5	16,5	4,2	28,9	0,01	0,01	0,184	0,008
	-	1	41	2,4	0	9,3							
<i>HIVM</i>	+	5	21	19,2	6,6	39,4	7,3	0	21,1	0,25	0,20	0,071	0,251
	-	27	209	11,4	7,0	15,9							
<i>LuesM</i>	+	3	10	23,1	5,0	53,8	11,4	0	29,8	0,22	0,20	0,076	0,221
	-	29	220	11,6	7,3	16,0							
<i>GerpM</i>	+	2	3	40,0	5,3	85,3	28,3	0	57,4	0,05	0,05	0,118	0,056
	-	30	227	11,7	7,4	16,0							
<i>CMVM</i>	+	2	4	33,3	4,3	77,7	21,6	0	48,2	0,11	0,16	0,099	0,111
	-	30	226	11,7	7,4	16,0							
<i>ALTM</i>	+	15	113	11,7	5,4	18,1	0,1	0	8,8	0,98	1,00	-	0,980
	-	11	82	11,8	4,2	19,4							
<i>NarkM</i>	+	5	34	12,8	0	25,8	0,7	0	11,9	0,90	1,00	0,008	0,901
	-	27	196	12,1	7,4	16,8							
<i>Kes</i>	+	1	20	4,8	0,1	23,8	8,1	0	22,8	0,28	0,48	-	0,279
	-	31	210	12,9	8,2	17,5							
<i>GenM</i>	g23	2	20	9,1	1,1	29,2	29,4	5,4	53,3	0,014	0,017	0,315	0,014
	g1	15	24	38,5	20,7	56,2							

Примечание: полужирным курсивом выделены значения $p \leq 0,05$ и соответствующие им переменные

Высокую статистическую значимость зависимости RNA HCV у ребенка от факта обнаружения RNA HCV у его матери подтверждают следующие тесты: разность оценок рисков вертикальной передачи RNA HCV составляет 16,5% и может быть признана статистически значимой; при проверке значимости сопряженности *RNAm* и *RNAreb* по критерию Пирсона получено значение $p=0,008$, по точному критерию Фишера – $p=0,007$; коэффициент ранговой корреляции Спирмена (табл. 1) между *RNAm* и *RNAreb* составляет $R=0,235$, $p=0,008$. По всем тестам оценка риска вертикальной передачи RNA HCV от матери ребенку статистически значима.

Влияние генотипа RNA HCV на риск вертикальной передачи. Генотип HCV исследовали у 61 матери (табл. 1). Из них у 39 (64%) определен генотип 1. RNA HCV положительна у 38% (20,7%; 56,2%) из 39 детей, родившихся у женщин с генотипом 1, и у 9% (1,1%; 29,2%) из 22 детей, рожденных женщинами с другим генотипом. Разность оценок рисков статистически значима 29,4%. Критерию Пирсона соответствует $p=0,014$, точному критерию Фишера $p=0,017$. Коэффициент Спирмена R между *RNAm* и *RNAreb* составляет 0,315, $p=0,014$. Вероятность вертикальной передачи ВГ при генотипе 1 у мамы статистически значимо выше по сравнению с генотипом не 1.

Влияние инфекции HIV у матери. Оценка вероятности передачи HCV ребенку составляет 19,2% при обнаружении у матери HIV и 11,4%, если инфекция HIV не обнаружена (табл. 1). Разность оценок рисков статистически не значима 29,4% (0%; 21,1%). По критерию Пирсона $p=0,25$, по точному критерию Фишера $p=0,20$. Коэффициент Спирмена $R=0,07$, $p=0,25$. Статистически значимого прямого влияния инфекции HIV у матери на риск обнаружения RNA HCV у ребенка не установлено.

Влияние наркозависимости матери. Оценка риска передачи ребенку HCV при отсутствии наркозависимости матери составляет 12,1%. Оценка риска передачи ребенку HCV от наркозависимой матери, то риск почти не увеличивается (12,8%). По всем тестам влияние наркозависимости матери на риск трансмиссии HCV ребенку статистически не значимо ($p > 0,9$).

Влияние активности АЛТ >1,0 ммоль/л у матери. Риск передачи HCV ребенку почти одинаков при повышенной и нормальной активности АЛТ у матери (11,7% и 11,8% соответствен-

но). Влияние роста активности АЛТ >1 ммоль/л на риск обнаружения RNA HCV у ребенка незначимо по всем тестам ($p > 0,980$).

Влияние факторов с учетом их взаимосвязанности на риск вертикальной передачи HCV. Тесноту и значимость взаимосвязанности переменных факторов риска в общей совокупности и в группах детей с RNAreб+ и RNAreб- попарно оценили с помощью коэффициента R Спирмена. Объем выборки n составлял 249–407 пар значений факторов. Переменная RNAM статистически значимо взаимосвязана с переменными ALT1M ($R = 0,451, p < 0,00001$), GenM ($R = 0,306, p < 0,0001$) и HIV ($R = 0,125, p = 0,046$). Наркозависимость NarkM матери статистически значимо взаимосвязана с инфекцией вирусами HIVM ($R = 0,474, p < 0,0001$), LuesM ($R = 0,256, p < 0,0001$). Инфицированность матерей вирусом иммунодефицита HIVM взаимосвязана с инфекцией LuesM ($R = 0,244, p < 0,0001$). Подтверждена взаимосвязь между сопутствующими инфекциями GerpM и CMVM ($R = 0,454, p < 0,0001$). Установленные взаимосвязи факторов учтены при их включении в модель, описывающую зависимость эффекта RNAreб от факторов.

Для оценки степени комплексного влияния перечисленных факторов с учетом их взаимосвязанности на RNAreб воспользовались методом дискриминантного анализа. В результате дискриминантного анализа установлено, что с учетом взаимосвязанности факторов наибольшее влияние на RNAreб оказывают: RNAM ($p=0,042$), GerpM ($p=0,003$), HIVM ($p=0,048$). В меньшей степени RNAreб объясняется факторами LuesM ($p=0,156$), Kes ($p=0,119$), ALT1M ($p=0,159$). Остальные переменные не включены в модель из-за их слабой взаимосвязи с RNAreб и/или тесной взаимосвязи с др. факторами, уже включенными в модель.

Таблица 2

Результаты пробной классификации детей по модели

Кол. детей с RNAreб из наблюдений	по модели		Число совпадений
	+	-	
-	3	164	98,2%
+	6	20	23,1%
Всего	9	184	88,1%

Тестирование полученной модели по выборке (табл. 2) показало, что прогнозируемый исход RNAreб совпадает с фактическими значениями в ~88,1% случаев. Вероятность реализации перинатальной HCV инфекции оценена у 408 детей.

Таблица 3

Возраст детей при первом обследовании

Возраст V_{zm} , мес.	Число детей	Процент детей
$0 \leq V_{zm} < 3$	230	56,37
$3 \leq V_{zm} < 6$	113	27,70
$6 \leq V_{zm} < 9$	39	9,56
$9 \leq V_{zm} < 12$	7	1,72
$12 \leq V_{zm} < 15$	6	1,47
$15 \leq V_{zm} < 18$	4	0,98
$18 \leq V_{zm}$	9	2,21
Всего	408	100,00

Впервые обследовано в возрасте до 3 месяцев 230 (56,37%) детей, в первом полугодии – 343 ребенка (84%). Исследования маркеров HCV, биохимические анализы проводили в динамике по показаниям, как правило, 1 раз в 3 месяца. Методом ПЦР RNA HCV и генотип исследовали в Центре молекулярной диагностики ЦНИИЭ МЗ РФ. В возрасте до 3 месяцев обследовано 24% детей, из них у 13% RNA HCV обнаружена. В возрасте 3–6 месяцев обследовано 30% детей, процент положительных результатов 11, в возрасте ≥ 18 месяцев процент положительных результатов 44.

Отношение количества исследований с RNAreб+ и RNAreб- в возрастных периодах $0 \leq V_{zm} < 6$ и $6 \leq V_{zm} < 12$ мес. отличается статистически значимо ($p < 0,001$). В более старшем возрасте ($12 \leq V_{zm} < 18$ мес. и старше) отличие этой пропорции статистически не значимо ($p < 0,452$). Инфекционный процесс при вертикальной трансмиссии HCV формируется у ребенка в течение первого полугодия, хронический гепатит с преобладанием фазы репликации HCV формируется в возрасте до 1 года.

Корреляция показателей АЛТ и АСТ у детей. Показатели активности АЛТ и АСТ имели несимметричное распределение, отличающееся от нормального. Поэтому значения показателей прологарифмировали, что приблизило распределения к нормальному закону. Коэффициент корреляции между АЛТ $\log$ и АСТ $\log$

равен 0,85 при $n=1264$. Коэффициент корреляции статистически высоко значим ($p < 0,0001$). Синдром цитолиза выявляется при превышении возрастных значений для АЛТ и АСТ.

Таблица 4

Количество исследований RNAreб в возрастных периодах

Возраст, мес.	RNAreб-			RNAreб+			Всего RNAreб	
	Абс.	% по строке	% по столбцу	Абс.	% по строке	% по столбцу	Абс.	% по столбцу
До 3	102	90,27	26,49	11	9,73	12,94	113	24,04
От 3 до 6	125	89,29	32,47	15	10,71	17,65	140	29,79
От 6 до 9	67	88,16	17,40	9	11,84	10,59	76	16,17
От 9 до 12	38	86,36	9,87	6	13,64	7,06	44	9,36
От 12 до 15	18	75,00	4,68	6	25,00	7,06	24	5,11
От 12 до 18	7	63,64	1,82	4	36,36	4,71	11	2,34
18 и более	28	45,16	7,27	34	54,84	40,00	62	13,19
Всего	385	81,91	100,00	85	18,09	100,00	470	100,00

Взаимосвязь активности АЛТ и АСТ у ребенка с обнаружением RNA HCV. Приняв за референсные значения активности АЛТ и АСТ соответственно 1,1 и 0,9 ммоль/л, образовали для каждого ребенка признаки повышенной активности ферментов – переменные ALTR, и ACTR, которые равны «+» – АЛТ (ACT) у ребенка превышало референсное значение и «-» – в противном случае. Результаты непараметрического анализа взаимосвязи переменных RNAreб, ALTR, и ACTR приведены в табл. 5.

Таблица 5

Оценка взаимосвязи между переменными RNAreб, ALTR, и ACTR

Переменные	N	R Спирмена	p
RNAreб & ALTR	262	0,175	0,005
RNAreб & ACTOR	262	0,160	0,009
ALTR & ACTOR	407	0,619	0,000

Между обнаружением у ребенка RNA HCV и повышением активности ферментов наблюдается статистически значимая взаимосвязь. Взаимосвязь существует и между переменными ALTR, и ACTR ($p < 0,0001$). Учитывая значимость взаимосвязи, надо рассматривать повышение активности ферментов у детей с угрозой реализации перинатальной инфекции как показание к необходимости подтверждения вертикальной трансмиссии HCV для своевременного назначения противовирусной терапии.

Последствия. Исход. Из 408 детей с угрозой реализации перинатальной HCV инфекции у 112 в возрасте <12 месяцев обнаруживались anti-HCV, и диагноз еще не был верифицирован. Из числа детей с установленным диагнозом ($n=296$) признаков перинатального инфицирования не было у 179 (60,49%), транзитная инфекция с последующей элиминацией маркеров HCV – у 93 (31,49%), клиника острого гепатита С – у 10, из них у 4 – с выздоровлением и элиминацией маркеров HCV, у 6 – переход в ХГС. У 20 детей (6,76%) сформировался ХГС.

Вмешательство. Кесарево сечение проведено у 34 (8,7%) из 389 матерей. В одном случае из 21 наблюдалась положительная RNA HCV, что составило 4,8% (0%, 23,8%). Если операции не было, то оценка вероятности вертикальной передачи HCV – 12,9% (8,2%; 17,5%). Разность оценок вероятности равна 8,1% (0%; 22,8%). По критерию Пирсона $p=0,28$, по точному критерию Фишера $p=0,48$. Коэффициент Спирмена $R=-0,07, p=0,28$. Влияние кесарева сечения на вероятность вертикальной трансмиссии RNA HCV статистически незначимо.

Выводы. С учетом взаимосвязанности факторов можно считать, что наибольшее влияние на вертикальную трансмиссию RNA HCV ребенку оказывают: RNA HCV матери, генотип 1a и 1b, инфекция матери вирусом герпеса, вирусом иммунодефицита HIV, Lues. Статистически не значимы: способ родоразрешения, кесарево сечение, наркозависимость, повышение активности АЛТ >1,0 ммоль/л. Корреляция показателей активности АЛТ и АСТ ребенка статистически высоко значима. В случае принятия за референсные значения активности АЛТ >1,1, АСТ >0,9 ммоль/л взаимосвязь между наличием у ребенка RNA HCV и ростом активности ферментов статистически значима. Результаты анализа факторов риска могут быть использованы в процессе диагностики реализации или высокой степени риска вертикальной передачи HCV для своевременного проведения противовирусной терапии и предупреждения трансформации в хронический гепатит С.

Литература

1. Шехтман М.М. // Акуш-во и гинекол. – 2000. – № 4. – Р.3–6.
2. Балаян М.С., Михайлов М.И. Энциклопедический словарь - вирусные гепатиты. – М., 1999. – 301 с.
3. Latifa T.F. et al. // Concise Review. Hepatology. – 2001. – Vol. 34. – № 2. – С. 223-229.
4. Московская И.А. и др. Рос.ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2005. – Т. XV, № 1. – С. 21.
5. Department of Neonatal Medicine - Hepatitis C RPA Newborn Care Protocol Book Royal Prince Alfred Hospital, 2003.

УДК. 001.575:616-037:616.12-09.72: ("756"):616.127-005.8

КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ДВУХЛЕТНЕГО ПРОГНОЗА У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ЭПИЗОД ОБОСТРЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

О.И. БОЕВА*

В ходе проспективного исследования проведена сравнительная оценка влияния ряда клинико-анамнестических факторов, полиморфизма генов эндотелина-1, эндотелиальной синтетазы оксида азота, ангиотензинконвертирующего фермента, фибриногена, липопротеинлипазы и гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов, а также содержания эндотелина-1 и оксида азота в плазме крови на клиническое течение ИБС и риск развития неблагоприятных исходов в течение 24 месяцев после эпизода обострения ИБС.

Несмотря на значительный прогресс в понимании этиологии и патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС), в течение 30 дней после эпизода обострения ИБС умирает 6–7% больных, а 12-месячный рубеж не переживают 12–14 человек из 100 [2, 5]. В связи с развитием и внедрением в клиническую практику методов генетического типирования в последние годы большое внимание уделяется поиску генетических предикторов неблагоприятного течения ИБС [3, 8]. Однако большинство клинических исследований, посвящённых изучению связи полиморфных маркеров генов-кандидатов с развитием и течением ИБС, построены по принципу «случай-контроль» и не являются проспективными, а их результаты достаточно противоречивы [4, 6, 7].

Цель – выявление предикторов развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и создание математической модели прогнозирования исходов у больных ИБС в течение 24 месяцев после острого коронарного синдрома (ОКС).

Материал и методы. В ходе проспективного исследования у 280 больных ИБС проводили сравнительную оценку влияния ряда клинико-анамнестических параметров [2], полиморфизма генов эндотелина-1 (*EDNI*), эндотелиальной синтетазы оксида азота (*NOS3*), ангиотензинконвертирующего фермента (*ACE*), фибриногена (*FBG*), липопротеинлипазы (*LPL*) и гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (*ITGB3*), а также содержания эндотелина-1 и оксида азота в плазме крови, на клиническое течение ИБС и риск развития неблагоприятных исходов (сердечной смерти, инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии) в течение 24 месяцев после острого коронарного синдрома (ОКС). Под наблюдением было 280 больных (226 мужчин и 54 женщины) в возрасте от 33 до 72 лет (средний возраст 57,4±8,6 лет), госпитализированных по поводу острого коронарного синдрома. Отбор больных проводился методом сплошной выборки с исключением пациентов, страдающих тяжёлой сопутствующей патологией в стадии декомпенсации. Включение в исследование осуществлялось после клинико-биохимической стабилизации состояния больных. Лечебная тактика в период исследования была идентична у всех пациентов, соответствовала общепринятому стандарту. Обследованные были жителями Ставропольского края и не состояли в родстве. Группы больных имели сходный социально-экономический и этнический состав. Все пациенты дали письменное согласие на участие в исследовании.

Выделение геномной ДНК из лимфоцитов крови проводили методом фенол-хлороформной экстракции. Генотип определяли с помощью полимеразной цепной реакции [1]. Концентрацию оксида азота (ОА) в сыворотке крови определяли калориметрическим методом с использованием тест-набора Total NO/Nitrite/Nitrate («R&D Systems», USA). Для подсчёта содержа-

ния нитрата вычисляли разность концентраций общего и эндогенного нитритов. Концентрацию активного эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови устанавливали иммуноферментным методом с помощью тест-набора «Biomedica ENDOTELIN (1-21)» («Biomedica Gruppe», Австрия). Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета программ SPSS 13.0 for Windows. Правильность распределения частот генотипов определялась соответствием равновесию Hardy-Weinberg. Для сравнения частот благоприятного и неблагоприятного исхода в несвязанных группах вычисляли отношение шансов (ОШ) с определением доверительного интервала (ДИ). Выживаемость оценивали по методу Каплана – Мейера. Математическое моделирование прогноза велось на основе логистического регрессионного анализа. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. За период наблюдения конечных точек достигли 116 человек, в том числе умерло 20 больных. В 14 случаях причиной смерти оказался острый инфаркт миокарда (ОИМ), у 5 больных – острая коронарная недостаточность, 1 пациент погиб в результате прогрессирования застойной сердечной недостаточности. У 84 пациентов отмечалось прогрессирование стенокардии; 54 человека перенесли ОИМ, причём в 2 случаях – неоднократно. У 6 больных диагностировано нефатальное острое нарушение мозгового кровообращения. Однократное обострение ИБС в течение периода наблюдения отмечалось у 30% больных. Дважды конечные точки были достигнуты в 11,4% случаев. В течение первых 12 месяцев конечных точек достигли 60 человек, т.е. примерно половина (51,7%) пациентов с неблагоприятным течением ИБС и каждый четвёртый (21,4%) из всей наблюдаемой когорты. Аналогичные соотношения благоприятного и неблагоприятного течения ИБС зафиксированы на втором году наблюдения. Достоверно большая частота развития нефатального ИМ отмечена в течение первого года наблюдения (40% против 25%, $p = 0,04$). Частота летальных исходов также оказалась достоверно выше в первые 12 месяцев (23,3% против 10,7%, $p = 0,02$). Результаты анализа риска развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события в течение 24 месяцев после ОКС в зависимости от наличия ряда клинико-анамнестических характеристик представлены в табл. 1. Более высокий риск достижения конечной точки в виде развития нефатального ИМ, эпизода нестабильной стенокардии и сердечной смерти имели мужчины, пациенты, страдающие атеросклерозом периферических артерий, артериальной гипертензией, с инфарктом миокарда в анамнезе, фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) < 54%, сахарным диабетом, а также больные ИБС, переживающие индивидуально значимую психотравмирующую ситуацию.

При выполнении корреляционного анализа выявлена прямая умеренная достоверная связь между количеством факторов сердечно-сосудистого риска ($r = 0,5$, $p = 0,001$), артериальной гипертензией ($r = 0,4$, $p = 0,01$) и частотой эпизодов дестабилизации ИБС в течение 24 месяцев. При оценке данных эхокардиографического исследования установлено, что у пациентов с неблагоприятным исходом показатель ФВ ЛЖ ниже по сравнению с больными, не достигшими конечных точек (47,1±10,6 против 55,3±6,9, $p < 0,04$), а также в сравнении с умершими пациентами. Учитывая спектр клинико-анамнестических параметров, проанализирована предиктивная значимость сочетания ряда факторов сердечно-сосудистого риска. Со значительным повышением риска сердечно-сосудистых событий вообще, и сердечной смерти в частности, достоверно связано сочетание не менее 4 факторов риска. В первом случае ОШ составило 4,32 (95% ДИ 2,02; 8,14, $p = 0,001$), а во втором – 2,3 (95% ДИ 1,06; 5,61, $p = 0,02$). Вероятность стабильного течения ИБС в течение 24 месяцев после перенесённого ОКС, рассчитанная по методу Каплана – Мейера, была достоверно ниже у мужчин ($p = 0,02$), в случаях ассоциации коронарной патологии с атеросклерозом периферических артерий ($p = 0,07$), индивидуально значимой психотравмирующей ситуацией ($p = 0,03$), ФВ ЛЖ < 50% ($p = 0,02$) и наличием более 4 факторов сердечно-сосудистого риска ($p = 0,04$). Наиболее ранние и частые эпизоды дестабилизации течения ИБС характерны для больных ОКС с подъёмом сегмента ST на ЭКГ, лиц моложе 45 лет, с пониженной ФВ ЛЖ и в состоянии стресса. Женский пол и высокий уровень физической активности ассоциированы с ростом вероятности двухлетней выживаемости после ОКС. Был проведен анализ течения ИБС в зависимости от гаплотипов полиморфных маркеров *ID* гена *ACE*, *G894T* и *VNTR*

* Ставропольская ГМА