

DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.6.011>
УДК 618.3-06:616.916.5

Бондаренко Н.П.¹, Тонковид О.Б.², Осадчук С.В.¹

¹ Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

² Национальный университет охраны здоровья имени П.Л. Шупика, Киев, Украина

Bondarenko N.¹, Tonkovid O.², Osadchuk S.¹

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Shpyk National University of Healthcare, Kyiv, Ukraine

Факторный анализ риска инфицирования и реализации осложнений парвовирусной инфекции В19 во время беременности

Factor Analysis of the Risk of Infection and the Realization of Complications of Parvovirus B19 Infection During Pregnancy

Резюме

Проведен статистический анализ клинико-эпидемиологических показателей факторов для практического использования врачами с возможным поиском новых диагностических подходов и профилактических мер при парвовирусной инфекции. Повышение относительного риска инфицирования парвовирусом В19 во время беременности чаще обнаруживается при контакте с детьми дошкольного возраста до 6 лет – в 42,35 раза при наличии данного фактора, OR=42,35 (25,59–70,08) ($p<0,0001$). Вероятность развития анемии во время беременности у инфицированных женщин увеличивается в 36,44 раза – OR = 36,44. Относительный риск частоты реализации неимунной водянки плода при инфицировании парвовирусом В19 на разных сроках гестации возрастает в конце I триместра – OR=3,4 (1,03–11,2) с наибольшей частотой возникновения во II триместре беременности – OR=12,6 (6,65–23,9), затем снижается в III триместре до OR=4,32 (2,76–6,8). Другие факторы при ранговой оценке представляют приблизительно одинаковую статистическую значимость с колебанием относительной вероятности инфицирования с риском в диапазоне OR=3–9. Это такие факторы, как контакт с подростками – OR=7,19, бытовой контакт дома – OR=3,94, контакт среди учителей – OR=5,84, сотрудники педиатрических медучреждений – OR=6,75, сезонные вспышки в конце зимы – OR=6,49, в начале весны – OR=7,27, сыпь – OR=6,03. Представлены основные риски при инфицировании ПВ19, на основании которых необходимо рекомендовать тестирование на парвовирус В19 в комплексе с TORCH. При суммировании нескольких факторов вероятность риска ПВ19-инфекции повышается.

Ключевые слова: парвовирусная инфекция (ПВ19), беременность, вероятность риска, прогностические коэффициенты.

Abstract

A statistical analysis of clinical and epidemiological parameters of parvovirus B19 infection factors was carried out; a mathematical model of prognostic risk factors for parvovirus infection in pregnant women was developed. This model is offered for practical use by doctors, with a possible search for new diagnostic approaches and preventive measures for parvovirus infection. There

was a 42.35-fold increase in the relative risk of parvovirus B19 infection during pregnancy, with an OR=42.35 (25.59–70.08) ($p<0.0001$) for contact with children under 6 years of age. The likelihood of developing anemia during pregnancy in infected women increases 36.44-fold – OR=36.44. The relative risk of fetal immune hydrops when infected with parvovirus B19 at different gestational terms increases at the end of the first trimester – OR=3.4 (1.03–11.2) with the highest frequency of occurrence in the second trimester of pregnancy – OR=12.6 (6.65–23.9), then decreases in the third trimester to OR=4.32 (2.76–6.8). Other factors in the ranking represent approximately the same statistical significance with fluctuation of relative probability of infection with risk in the range OR=3–9. These factors are such as contact with teenagers OR=7.19, household contact at home OR=3.94, contact among teachers OR=5.84, employees of pediatric medical institutions OR=6.75, seasonal outbreaks in late winter OR=6.49 and in early spring OR=7.27, rash OR=6.03. The chart presents the main risks of PV19 infection, on the basis of which testing for parvovirus B19 in combination with TORCH should be recommended. When several factors are added together, the likelihood of PV19-infection increases.

Keywords: parvovirus infection (PV19), pregnancy, probability of risk, prognostic coefficients.

■ ВВЕДЕНИЕ

Среди факторов, неблагоприятно влияющих на развитие беременности, одно из первых мест принадлежит вирусным инфекциям, относящимся к так называемой группе TORCH. Достижением современной медицины и молекулярной биологии в установлении «новых болезней человека» стало изучение влияния парвовирусной инфекции во время беременности.

Парвовирусная инфекция – острое инфекционное заболевание, вызываемое парвовирусом В19 (Primate erythroparvovirus), с которым связывается большой диапазон различных заболеваний [3]. Наиболее ярко клинически проявляется у детей в виде инфекционной эритемы, а также вызывает апластическую анемию, тромбоцитопению, острый и хронический артрит [6]. Наиболее чувствительны к вирусу ПВ19 пациенты с гематологическими заболеваниями и дефицитом иммунной системы [5, 9]. В группу высокого риска инфицирования парвовирусом В19 входят беременные женщины, что обусловлено развитием транзиторной физиологической иммунной супрессии во время беременности и особой восприимчивостью плода. По разным литературным данным, у 25–55% при парвовирусной инфекции происходит внутриутробное инфицирование (ВУИ) плода [4]. Результатом инфицирования ПВ19 чаще всего являются: аборт, внутриутробная гибель плода, неиммунная водянка плода, преждевременные роды, плацентарная дисфункция, ЗРП, преэклампсия [1]. Примерно у 8% погибших плодов с неиммунным отеком, а также у 27% инфицированных плодов без развития водянки диагностируется парвовирусная инфекция [8]. Истинный риск потери плода при этом заболевании выше, при бессимптомном течении инфекции у матери в случае гибели плода и вовсе не учитывается [7]. Недостаточная регистрация клинических форм инфицирования, отсутствие четких показаний для обследования требуют внедрения эффективных методик, способствующих ранней диагностике парвовируса В19 у беременных, для предоставления своевременной квалифицированной помощи.

Авторами данной научно-исследовательской работы была предложена математическая модель прогностических коэффициентов риска парвовирусной инфекции во время беременности с возможным поиском новых диагностических подходов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Создать математическую модель прогнозирования парвовирусной инфекции у беременных женщин на основе бинарной логистической регрессии и факторного анализа клинико-эпидемиологических показателей инфицирования парвовирусом В19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Согласно поставленной цели научно-исследовательской работы обследовано 1090 беременных женщин на парвовирусную инфекцию в разных сроках беременности с помощью тест-систем ПЦР (inreal time) и иммуноферментного анализа специфических IgM, IgG ПВ19 (иммуно-блот). При подборке лиц для исследования учитывались факторы повышенного риска инфицирования, такие как ОРВИ во время беременности, а также частый контакт с детьми по причине профессиональной деятельности или в быту.

Из общего количества обследованных беременных женщин острая парвовирусная инфекция на момент обследования была диагностирована у 129 беременных женщин, которые составили основную группу для проведения дальнейших исследований. Контрольную группу составили 130 неинфицированных пациенток с физиологическим течением беременности.

Проведен ретроспективный анализ клинико-эпидемических факторов и осложнений течения беременности у инфицированных парвовирусом В19 пациенток. Полученные данные были сопоставлены с частотой таких проявлений при отсутствии данной инфекции. Для создания программы прогнозирования ПВ19 использовался логистический регрессионный анализ, который позволяет строить статистическую модель для прогнозирования вероятности наступления события по имеющимся данным, что может произойти или не произойти. Оценка проводится путем определения перечня факторов для каждого пациента, и в зависимости от наличия или отсутствия фактора определяем сумму прогностических коэффициентов: $\Sigma PK = PK1 + PK2 + PK3...$

Максимально возможная сумма (при наличии всех неблагоприятных факторов) – 148 баллов. Минимальная сумма (при отсутствии всех факторов) – 38 баллов. Весь диапазон может быть разделен на три части:

- 1) от –38 до +20 – группа низкого риска инфицирования;
- 2) от +21 до +80 – группа среднего риска инфицирования;
- 3) выше 80 баллов ПК – группа высокого риска инфицирования.

Расчеты прогностических коэффициентов проводились по следующей формуле:

$$PK(x_j) = 100 \lg \frac{P(x_j / A1)}{P(x_j / A2)}$$

где $PK(x_j)$ – прогностический коэффициент информационной группы j признака x ;

$P(x_j/A1)$ – вероятность информационной группы j соответствующего признака x в совокупности пациентов с определенными осложнениями ($A1$);

$P(x_j/A2)$ – вероятность информационной группы j соответствующего признака x в контрольной группе.

Результаты наблюдений и обследования каждой беременной женщины заносили в созданную индивидуальную карту, а также в электронную таблицу в программе MS Excel.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования получены данные о достаточно высокой частоте и распространенности парвовируса В19 у беременных женщин с акушерской патологией. Острая парвовирусная инфекция была диагностирована у 11,8% (129/1090) пациенток обследуемой группы с высоким риском инфицирования. Наиболее значима патогенная роль парвовируса В19 в развитии самопроизвольных абортов – 24,6% случаев, неиммунной водянки плода – 14,9% случаев; плацентарной дисфункции, ЗРП – 9,5% случаев. Следует заметить, что у 2,3% инфицированных парвовирусом В19 женщин негативного влияния на плод замечено не было (рис. 1).

Безусловно влияние эпидемических факторов риска при заражении парвовирусом В19. Отмечено, что для парвовирусной инфекции характерна сезонность: наиболее часто возникает заболеваемость в конце зимы – 41,8%, в начале весны – 38,8%, с меньшим количеством

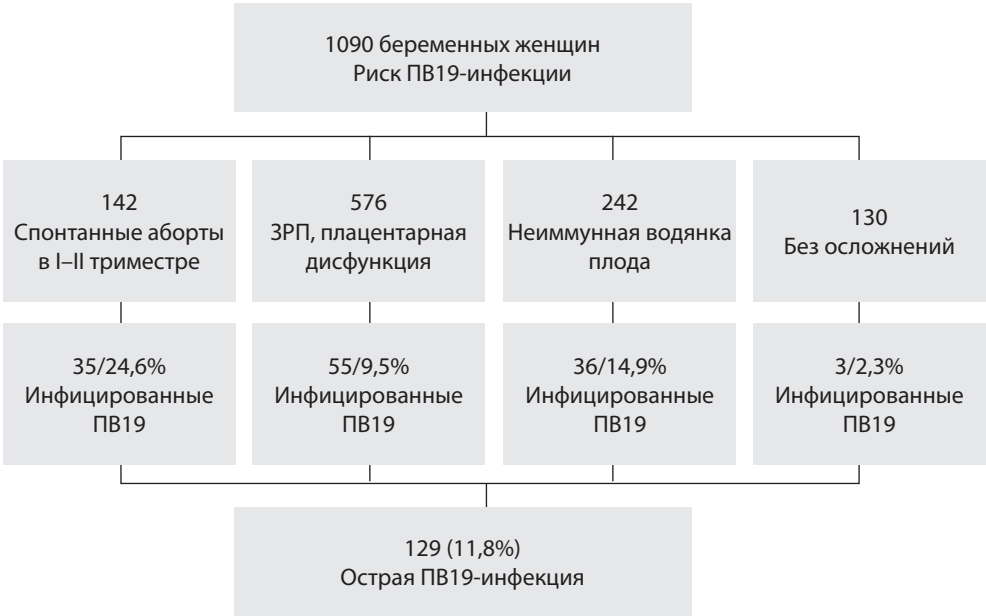


Рис. 1. Показатели инфицированности парвовирусом В19 в структуре акушерской патологии

Fig. 1. Indicators of parvovirus B19 infection in the structure of obstetric pathology

летом (6,2%) и осенью (13,2%). У беременных женщин основной группы, инфицированных ПВ19, фактор контакта с детьми в возрасте до 6 лет наблюдался существенно чаще – 107 (82,9%) в сравнении с группой не инфицированных ПВ19 беременных женщин – 99 (10,3%). Напротив, у одиноких женщин этот показатель был более низким – 18,6% (24), так же как у женщин, которые по роду своей деятельности контактируют с детьми подросткового возраста – 10,9% (14). Риск заражения ПВ19 у беременных при бытовом контакте составляет 50,4%; среди учителей – 19,0%; у сотрудников педиатрических учреждений – 30,6%. Большое значение имеют данные о типовых симптоматических проявлениях ПВ19-инфицирования, таких как острое респираторное проявление инфекции, сопровождающееся экзантематозной сыпью и симптоматикой артралгии. Статистически значимым клиническим проявлением парвовирусной инфекции является анемия у беременных, которая встречалась у 86 (66,7%) среди инфицированных ПВ19 беременных женщин и только у 50 (5,2%) неинфицированных беременных (см. таблицу).

С учетом клинических и эпидемических характеристик инфицирования ПВ19 была проведена оценка информативности отдельных факторов риска для определения острой формы парвовирусной инфекции. Данная методология основана на алгоритмах вероятностного анализа Байеса. Практическое использование данной методологии заложено Е.В. Гублером в 70-х годах XX столетия, на сегодня эта методика успешно апробирована в клинической практике [2].

Результаты расчетов были введены в таблицы, где указывались сопоставленные частоты выявления ПВ19 по анамнестическим, клинико-эпидемиологическим факторам с оценкой прогностического риска. Наличие выявленных закономерностей обусловило целесообразность объединения указанных факторов в виде прогностической модели с возможностью комплексной оценки параметров и определением группы высокого, среднего и низкого риска инфицирования ПВ19, представленной в виде схемы (рис. 2).

На схеме представлены основные риски при инфицировании ПВ19, на основании которых необходимо проводить тестирование на парвовирус В19 у беременных женщин в комплексе TORCH. Фактор контакта с детьми до 6 лет указывает на повышение относительного риска ПВ19-инфицирования в 42,35 раза – $OR=42,35$ (25,59–70,08) ($p<0,0001$). Вероятность развития анемии у беременных при парвовирусной инфекции возрастает в 36,44 раза – $OR=36,44$ (22,92–57,94), плацентарной дисфункции – $OR=6,64$ (3,77–11,69), симметричной ЗРП – $OR=6,86$ (3,88–12,12), ретроплацентарной гематомы – в 6,33 раза, $OR=6,33$ (3,33–12,03), преэклампсии – $OR=5,02$ (2,45–10,29), осложненного течения беременности (угроза преждевременных родов) – $OR=2,8$ (1,92–4,1). Весомым фактором парвовирусного инфицирования является развитие неиммунной водянки плода (НВП). При оценке частоты реализации данного осложнения на разных сроках гестации установлено, что относительный риск НВП вследствие инфицирования ПВ19 возрастает в конце I триместра – $OR=3,4$ (1,03–11,2) с наибольшей частотой возникновения во II триместре беременности – $OR=12,6$ (6,65–23,9), затем снижается в III триместре до $OR=4,32$ (2,76–6,8). Другие факторы по ранговой оценке представляют приблизительно одинаковую статистическую значимость

Показатели клинико-эпидемиологических факторов инфицирования и реализации осложнений беременности при парвовирусной инфекции В19 с оценкой относительного прогностического риска

Indicators of clinical and epidemiological factors of infection and realization of pregnancy complications in parvovirus B19 infection with assessment of relative prognostic risk

Фактор	Результаты обследования на ПВ19 (n)		Относительный риск ПВ19 OR (95% ДИ)	P
	ПВ19+ (129)	ПВ19- (961)		
1	2	3	4	5
Контакт с детьми дошкольного возраста	107 (82,9%)	99 (10,3%)	42,35 (25,59–70,08)	0,0001*
Контакт с подростками	14 (10,9%)	16 (1,7%)	7,19 (3,42–15,11)	0,0001*
Контакт с детьми в быту (дома)	65 (50,4%)	197 (20,5%)	3,94 (2,70–5,75)	0,0001*
Среди учителей	25 (19,4%)	38 (4,0%)	5,84 (3,39–10,06)	0,005*
Работники педиатрических медицинских учреждений	39 (30,2%)	58 (6,0%)	6,75 (4,26–10,69)	0,0001*
Сезонная вспышка: - в конце зимы	54 (41,9%)	96 (10,0%)	6,49 (4,31–9,76)	0,0001*
- в начале весны	50 (38,8%)	77 (8,0%)	7,27 (4,76–11,10)	0,0001*
Симптоматика ОРВИ	74 (57,4%)	115 (12,0%)	9,90 (6,64–14,76)	0,0001*
Сыпь	36 (27,9%)	58 (6,0%)	6,03 (3,78–9,62)	0,0001*
Артралгии	48 (37,2%)	106 (11,0%)	4,78 (3,17–7,20)	0,0001*
Угроза преждевременных родов (ложные схватки)	55 (42,6%)	201 (20,9%)	2,8 (1,92–4,1)	0,0001*
Анемия во время беременности	86 (66,7%)	50 (5,2%)	36,44 (22,92–57,94)	0,0001*
Без осложнений	3 (2,3%)	127 (13,2%)	0,2 (0,05–0,5)	0,0001*
Спонтанные аборт и беременность, которая не развивается в I–II триместрах	35 (27,1%)	142 (14,8%)	2,1 (1,40–3,3)	0,0001*
Ретроплацентарная гематома	18 (14,0%)	24 (2,5%)	6,33 (3,33–12,03)	0,0001*
НВП	36 (27,9%)	106 (11,0%)	3,1 (2,02–4,8)	0,0001*
НВП в I триместре	4 (3,1%)	9 (0,9%)	3,4 (1,03–11,2)	0,033*
НВП во II триместре	25 (19,4%)	18 (1,9%)	12,6 (6,65–23,9)	0,0001*
НВП в III триместре	7 (5,4%)	79 (8,2%)	4,3 (2,76–6,8)	0,0001*
Плацентарная дисфункция	24 (18,6%)	32 (3,3%)	6,64 (3,77–11,69)	0,011
Преэклампсия	13 (10,1%)	21 (2,2%)	5,02 (2,45–10,29)	0,0001
Симметричная форма ЗРП	24 (18,6%)	31 (3,2%)	6,86 (3,88–12,12)	0,011
Преждевременные роды	32 (24,8%)	48 (5,0%)	6,27 (3,83–10,28)	0,0001

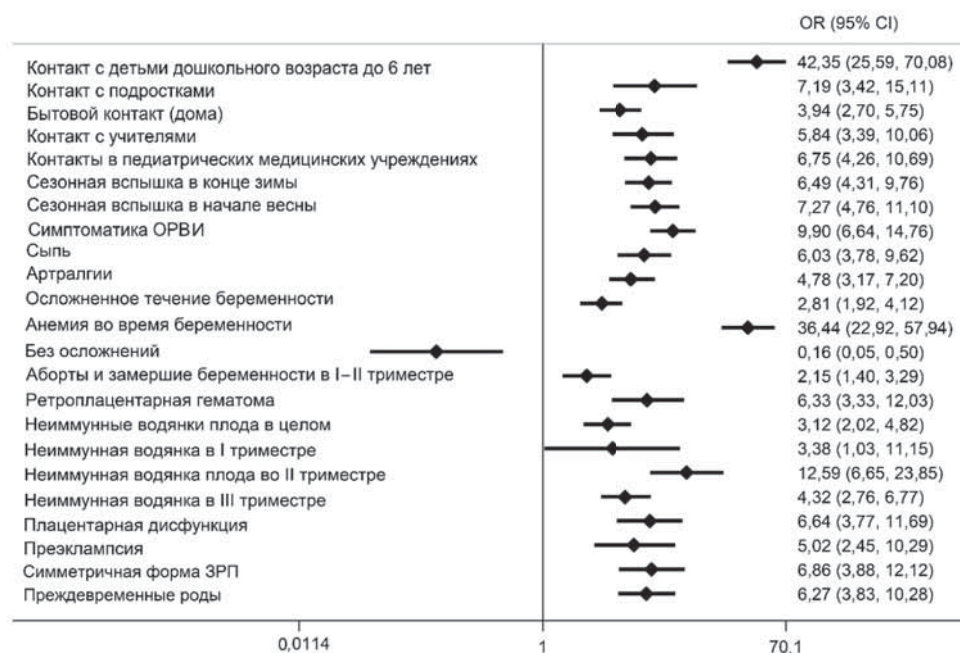


Рис. 2. Прогностические коэффициенты модели прогнозирования инфицирования парвовирусом В19

Fig. 2. Predictive coefficients of the model predicting infection with parvovirus B19

с колебанием относительной вероятности инфицирования с риском в диапазоне $OR=3-9$. Это такие факторы, как контакт с подростками ($OR=7,19$), бытовой контакт дома ($OR=3,94$), контакт среди учителей ($OR=5,84$), сотрудники педиатрических медучреждений ($OR=6,75$), сезонные вспышки в конце зимы ($OR=6,49$) и в начале весны ($OR=7,27$), сыпь ($OR=6,03$). Безусловно, при суммировании нескольких факторов вероятность риска ПВ19-инфекции увеличивается.

■ ВЫВОДЫ

Стратегия предупреждения парвовирусной инфекции у беременных женщин должна предусматривать факторные риски: вредные привычки, отсутствие соблюдения гигиенических мер, экологические условия, информированность в вопросах здоровья. Основным фактором риска первичного инфицирования во время беременности является отсутствие иммунитета к ПВ19. Если женщина относится к группе риска, это требует ограничения ее пребывания в детских коллективах. Течение беременности у инфицированных женщин в условиях эндемических и эпидемических ситуаций связано с высоким риском перинатальных потерь. Бесспорно, что, учитывая современные медицинские достижения, полученные новые знания о парвовирусной инфекции, первоначально стоит вопрос о необходимости ранней диагностики ПВ19 у беременных женщин. Представленная прогностическая модель

по эпидемиологическим и клиническим критериям является также профилактической мерой, способствует формированию групп повышенного риска ПВ19-инфицирования, проведению ранней диагностики данного заболевания и оказанию своевременной медицинской помощи.

Учитывая, что на сегодняшний день еще не внедрена вакцинация против человеческого ПВ19, беременным женщинам, подверженным вирусной инфекции или часто контактирующим с детьми дошкольного и младшего школьного возраста, рекомендовано проводить тестирование на ПВ19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bondarenko N., Lakatos V., Aksenova A. (2019) Prediction of critical conditions in the fetus with intrauterine parvovirus infection at different stages of gestation. *Reproductive health. Eastern Europe. Application. Collection of conference materials Controversies in modern obstetrics: preeclampsia and premature birth, 2019, Kyiv*, pp. 8–9. (in Russian)
2. Gubler E., Genkin A. (1973) *Application of nonparametric criteria for statistics in biomedical research. 2nd edition. L.: Medicine*, 141 p.
3. Heegaard E.D., Brown K.E. (2002) Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev.*, 15 (3), pp. 485–505.
4. Huang Y.M., Li Z.Q., Qiao F.Y., Liu H.Y. (2004) Application of factor analysis in the study of risk factors on human parvovirus B19 infection during pregnancy. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.*, 25 (10), pp. 859–62.
5. Kelleher J.F. Jr, Luban N.L., Cohen B.J., Mortimer P.P. (1984) Human serum parvovirus as the cause of aplastic crisis in sickle cell disease. *Am J Dis Child.*, 138 (4), pp. 401–3.
6. Kishore J., Kapoor A. (2000) Erythrovirus B19 infection in humans. *Indian J Med Res.*, 112, pp. 149–64.
7. Koch W.C., Adler S.P., Harger J. (1993) Intrauterine parvovirus B19 infection may cause an asymptomatic or recurrent postnatal infection. *Pediatr Infect Dis J.*, 12 (9), pp. 747–50.
8. Lamont R.F., Sobel J.D., Vaisbuch E., Kusanovic J.P., Mazaki-Tovi S., Kim S.K. (2011) Parvovirus B19 infection in human pregnancy. *BJOG*, 118 (2), pp. 175–86.
9. Macauley P., Abu-Hishmeh M., Dumancas C., Alexander-Rajan V., Piedra-Chavez F., Nada K. (2019) Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated With Parvovirus B19 in a Patient With Acquired Immunodeficiency Syndrome. *J Investig Med High Impact Case Rep.*, 7: 2324709619883698.

Подана/Submitted: 18.11.2021

Принята/Accepted: 06.12.2021

Контакты/Contacts: osmed@ukr.net