

УДК 616.36-07:618.3

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНИЧЕСКИХ ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ У БЕРЕМЕННЫХ^{1,2}Перевертень Л.Ю., ¹Матюшкина Л.С., ¹Рачкова Е.В.¹ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, e-mail: perchik_s@mail.ru;²КГБУЗ «Владивостокская поликлиника № 6», Владивосток

Проведён анализ распространения хронических вирусных гепатитов В (ХВГВ) и С (ХВГС) у беременных женщин г. Владивостока за 3 года (2010-2013). Представлена клиничко-лабораторная характеристика течения хронических парентеральных гепатитов у женщин во время беременности с использованием биохимических параметров, уровня виремии, показателей иммуноферментного анализа за 2012 год. Зарегистрировано преобладание минимальной и умеренной активности гепатита у женщин с хроническим вирусным гепатитом С во время беременности, в то время, как уровень вирусной нагрузки РНК HCV в третьем триместре возрастал. У пациенток с ХВГВ при беременности превалировала минимальная активность гепатита, у большинства уровень вирусемии был низким, а маркёр, детерминирующий заразительную способность вируса гепатита В (HBeAg), не определялся.

Ключевые слова: беременность, хронические вирусные гепатиты В и С, активность ALT и AST, количество ДНК вируса гепатита В, РНК вируса гепатита С

CLINIC-LABORATORY FEATURE OF CHRONIC VIRAL HEPATITISES DURING PREGNANCY^{1,2}Pereverten L.Y., ¹Matyshkina L.S., ¹Rachkova E.V.¹Pacific state medical university, Vladivostok, e-mail: perchik_s@mail.ru;²Vladivostok polyclinic № 6, Vladivostok

The organized analysis of the spreading of chronic viral hepatitis B (CVHB) and C (CVHC) in pregnant women of Vladivostok for 3 years (2010-2013). The presented clinic-laboratory feature of the current chronic hepatitis B and C viruses during pregnancy with use biochemical parameter, level of viremia, factors of immune analysis for 2012 year. The registered prevalence minimum and moderate activity of the hepatitis in women with chronic viral hepatitis C during pregnancy, in that time, as level of the viral load RNA HCV in the third trimester increased. In patients with CVHB at pregnancy prevailed the minimum activity of the hepatitis, beside majority level of viremia was low, but marker, determining catching ability of the virus of the hepatitis B (HBeAg), was not defined.

Keywords: pregnant women, chronic viral hepatitis B and C, activity of ALT and AST, amount DNA of virus B, RNA of virus C

Проблема вирусных гепатитов у беременных одна из наиболее актуальных в современной медицине, так как вирусы гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) являются наиболее частой причиной хронических заболеваний печени у женщин детородного возраста. Согласно последним оценкам экспертов, на начало 2012 года в среднем 180 миллионов человек во всём мире хронически инфицированы вирусом гепатита С и 35% из них составляют женщины детородного возраста [2, 7]. Проблема вирусных гепатитов у беременных является общей для акушеров, инфекционистов, гепатологов, терапевтов, и нуждается в выработке общей стратегии в отношении ведения беременности у таких женщин.

Особое внимание уделяется течению вирусных гепатитов у беременных, так как в этот период нагрузка на печень возрастает: повышается белково-синтетическая и детоксикационная функции печени, а значительное увеличение концентрации

эстрогенов усиливает воздействие стрессовых факторов на орган [2, 3]. Повышенное образование пластических веществ ведёт к накоплению липидов в мембранах клетки, что снижает их проницаемость и уменьшает интенсивность процессов захвата, транспорта и экскреции различных веществ в гепатоците.

Согласно рекомендациям ВОЗ и Европейской ассоциации по изучению печени женщинам, инфицированным вирусами гепатитов В и С, беременность не противопоказана, поскольку не оказывает отрицательного влияния на течение хронических вирусных гепатитов, не достигших стадии цирроза [2, 3, 4]. Результаты исследований в этой области несколько противоречивы, однако, большинство авторов пришли к выводу, что беременность не влияет на течение вирусных гепатитов, а они – на состояние матери и плода [5, 6, 8]. По данным ряда наблюдений, во время беременности у женщин с хроническими вирусными гепатита-

ми (ХВГ) снижается уровень сывороточных трансаминаз и уменьшается количество циркулирующего вируса, что может быть связано с изменением иммунологической реактивности у беременных и повышением концентрации в плазме эстрогенов [2, 9].

Неоднозначным остаётся отношение к таким важным аспектам, как риск внутриутробного заражения плода вирусами гепатита В и С и возможность инфицирования новорожденного в родах и при грудном вскармливании. Известно, что вероятность перинатальной передачи ВГВ прямо пропорциональна уровню вирусной нагрузки во время беременности, а риск вертикальной передачи ВГС увеличивается при коинфекции ВИЧ [1, 2, 4, 7]. Есть данные, что возможность передачи вирусов гепатитов В и С от матери ребёнку не коррелирует с уровнем трансаминаз в течение беременности [5, 9]. Ряд авторов пришли к заключению, что грудное вскармливание не является фактором риска передачи вирусов даже при наличии РНК или ДНК вирусов гепатитов в грудном молоке [1, 7, 8].

Цель работы. Определить частоту встречаемости хронических вирусных гепатитов В и С среди беременных женщин г. Владивостока и охарактеризовать их течение на фоне беременности на основании анализа клинических и лабораторных показателей.

Материалы и методы исследования

Проанализирована частота встречаемости хронических вирусных гепатитов В (ХВГВ) и С (ХВГС) у беременных женщин за 2010-2013 годы по данным женской консультации КРД № 3 г. Владивостока. Представлены клиничко-лабораторные данные беременных пациенток с хроническими вирусными гепатитами В и С, находившихся на амбулаторном наблю-

дении у инфекциониста КГБУЗ «Владивостокская поликлиника № 6» в 2012 году (всего 144 женщины). Беременные с ХВГС и ХВГВ чаще всего направлялись к инфекционисту поликлиники из женской консультации в первом триместре и наблюдались до родов с частотой осмотров 1 раз в месяц.

Диагноз хронического вирусного гепатита С выставлялся на основании обнаружения антител к вирусу гепатита С (анти-НСV-сумм, анти-НСVlgG, анти-НСVlgM) и обязательно РНК ВГС в сыворотке крови. Диагноз хронического вирусного гепатита В выставлялся на основании обнаружения специфических маркёров (HBsAg, анти-НВсorlgG, анти-НВeAg) и выявления ДНК ВГВ в сыворотке крови.

Для выявления антигенов ВГВ и антител к ВГВ и ВГС использовался метод ИФА. Определение количества РНК ВГС проводилось методом ПЦР (чувствительность 300 МЕ/мл), количество ДНК ВГВ измерялось методом ПЦР (чувствительность 150 МЕ/мл). Уровень вирусемии измерялся дважды за беременность (первый и третий триместр), генотип ВГС определялся однократно в первом триместре методом ПЦР. Рутинное биохимическое исследование крови с измерением уровня билирубина, активности ALT, AST, ГГТП и ЩФ проводилось при постановке на учёт в поликлинике и в течение беременности до родов с частотой 1 раз в месяц. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени 2011 года за норму при оценке активности ALT принимали значение в 30 ед/л, высокой считалась вирусная нагрузка при ХВГС более 400000 МЕ/мл РНК HCV, а при ХВГВ более 2000 МЕ/мл ДНК HBV. Статистический анализ полученных данных выполнялся в статистическом пакете Statistica 8.0. (Statsoft, США).

Результаты исследования и их обсуждение

Хронические вирусные гепатиты В и С у беременных женщин г. Владивостока широко распространены. Частота встречаемости данных нозологических единиц за 4 года (за 2013 год – 3 квартала) у беременных представлена на рис. 1.

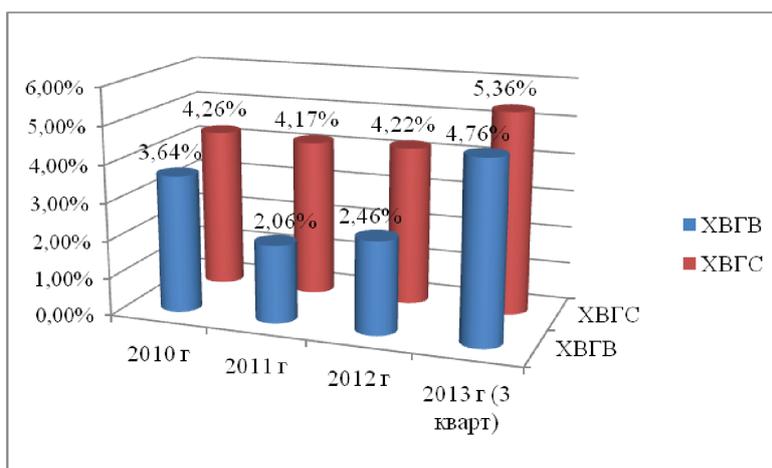


Рис. 1. Частота встречаемости хронических вирусных гепатитов В (ХВГВ) и С (ХВГС) у беременных женщин по данным ЖК КРД № 3 г. Владивостока за 2010-2013 годы

В условиях эпидемиологического неблагополучия, когда наблюдается постоянный рост хронических форм парентеральных вирусных гепатитов В и С, опасность вовлечения женщин фертильного возраста в эпидемический процесс этих инфекций очень высока. Так процент женщин с ХВГС среди беременных г. Владивостока характеризуется постоянством и составляет от 4,17% до 5,36% в разные годы, причём отмечается тенденция к росту этого показателя с 2010 года. Частота встречаемости ХВГС у беременных по данным различных исследователей широко варьирует и составляет от 0,5% до 2,4% [2, 4, 5]. То есть показатели заболеваемости ХВГС среди беременных г. Владивостока, отличаясь от общероссийских, достаточно высоки. Распространённость ХВГВ среди беременных женщин по нашим данным несколько ниже – от 3,68% до 4,76%, хотя отмечен рост данной патологии почти в два раза в 2013 году по сравнению с 2011-2012 годами.

Под нашим наблюдением в 2012 году находилось 144 беременные женщины, у 91 из них был хронический вирусный

гепатита С, а у 53 – ХВГВ. Возраст женщин варьировал от 19 до 39 лет, в среднем составляя $26,5 \pm 2,4$ года. Хотелось бы отметить, что диагноз хронического вирусного гепатита был выставлен впервые при обследовании по беременности в женской консультации подавляющему большинству пациенток – 102 женщинам, что составило 71% от общего числа.

Клиническая картина ХВГС и В во время беременности отличалась малосимптомностью, активных жалоб женщины не предъявляли даже при умеренной активности процесса. Клинические проявления в виде гепатомегалии отмечались редко – у 5,5% беременных с ХВГВ и у 10,7% женщин с ХВГС.

Основное внимание уделялось мониторингу биохимических показателей активности гепатита – ежемесячному определению уровня билирубина, активности ALT, AST, ГГТП, а также динамическому исследованию количества вирусов гепатитов В и С в сыворотке крови. Наиболее значимые изменения были отмечены нами в активности ALT у женщин с ХВГС и ХВГВ во время беременности (рис. 2).

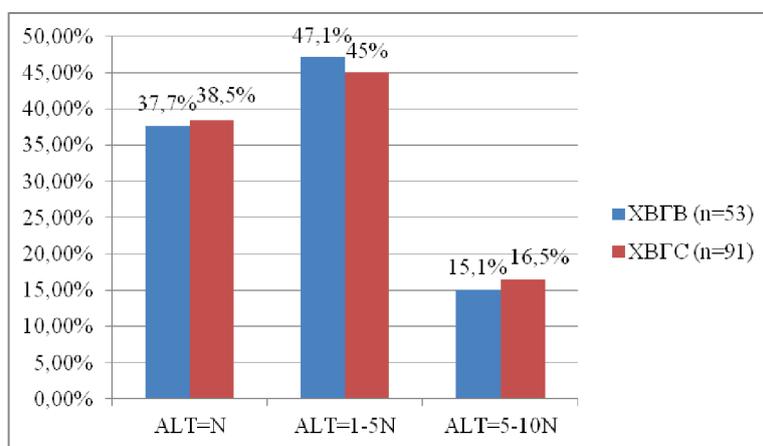


Рис. 2. Распределение женщин с хроническими вирусными гепатитами В (ХВГВ) и С (ХВГС) по активности ALT (количество норм ALT) во время беременности

Следует отметить, что у 37,7% беременных с ХВГВ и у 38,5% – с ХВГС показатели ALT не отличались от нормы на протяжении всей беременности, то есть наблюдалось благоприятное течение гепатита. Удельный вес беременных женщин с минимальной активностью гепатита преобладал, такая форма гепатита встречалась почти с одинаковой частотой как при ХВГС (45% случаев), так и при ХВГВ (47,1%), у этих пациенток отмечалось повышение активно-

сти ALT до 5 норм за наблюдаемый период. Умеренная активность процесса (повышение уровня ALT от 5 до 10 норм) регистрировалась в 15,1% случаев ХВГВ и в 16,5% случаев ХВГС при беременности. Высокой активности гепатита, а также синдрома холестаза у женщин, находившихся под нашим наблюдением, выявлено не было. Необходимо также отметить, что у пациенток с ХВГВ и ХВГС ни в одном из случаев не регистрировалось увеличение билирубина

выше нормы во время беременности, что является типичным для течения ХВГ и в остальной популяции.

Самым важным вопросом для большинства беременных, состоящих на учёте с хроническими вирусными гепатитами, был вопрос о возможности перинатальной трансмиссии вирусов гепатита В и С плодам и новорожденным. Всем женщинам давались стандартные рекомендации о родоразрешении по акушерским показаниям и отсутствии запрета на грудное вскармливание (женщин с коинфекцией ВИЧ в наблюдаемой группе не было). Однако, важным фактором в про-

гнозировании риска перинатального заражения при ХВГС и ХВГВ является уровень вирусемии, а также наличие в крови беременной с ХВГВ HBeAg [1, 8, 9]. Отметим, что всем женщинам с HBV-инфекцией была сделана развёрнутая маркёрограмма HBV в первом и третьем триместре, и ни в одном из случаев HBe-антигена, как и антител к вирусу гепатита D, не было выявлено.

Удельный вес беременных женщин как с высоким так и с низким количеством РНК HCV при ХВГС в первом триместре был почти идентичным – 47% и 53% соответственно (табл. 1).

Таблица 1
Распределение беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом С по уровню вирусемии (количество РНК HCV в МЕ/мл) в I и III триместрах беременности

Уровень вирусемии	Количество беременных женщин с ХВГС, n=91			
	I триместр		III триместр	
	N	%	n	%
Низкий (РНК HCV < 400000 МЕ/мл)	48	53 %	31	35 %
Высокий (РНК HCV > 400000 МЕ/мл)	43	47 %	57	65 %
Всего	91	100 %	88	100 %

Однако в третьем триместре беременности у пациенток с ХВГС регистрировался рост уровня вирусемии – процент женщин с высокой вирусной нагрузкой HCV значимо превалировал (65%). Полученные результаты не противоречат ранее опубликованным данным [2], а увеличение вирусемии в третьем триместре беременности может быть связано с иммунологической недостаточностью и эстрогенной стимуляцией организма.

Всем женщинам с ХВГС при первичном обследовании в первом триместре беременности проводилась детекция генотипа HCV методом ПЦР. В наблюдаемой группе генотипы HCV распределились следующим образом: у 35 (38,5%) пациенток выявлен 3 генотип HCV, у 29 (31,5%) – 1в генотип,

преобладающий в Приморском крае и вообще в России, а 2 генотип определялся у 27 (30%) беременных с ХВГС. Таким образом, у большинства пациенток с ХВГС во время беременности были выявлены те генотипы HCV (2 и 3), которые поддаются успешной противовирусной терапией комбинацией интерферона и рибавирина с достижением устойчивого вирусологического ответа в 80-90% случаев [4].

При ХВГВ у беременных количество ДНК HBV в сыворотке крови в первом триместре в большей части случаев было значимо повышенным (у 56,6% против 43,4% пациенток), однако в динамике снижалось в третьем триместре и у большинства (79,6% женщин) не достигало 2000 МЕ/мл (табл. 2).

Таблица 2
Распределение беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом В по уровню вирусемии (количество ДНК HBV в МЕ/мл) в I и III триместрах беременности.

Уровень вирусемии	Количество беременных женщин с ХВГВ, n=53			
	I триместр		III триместр	
	N	%	N	%
Низкий (ДНК HBV < 2000 МЕ/мл)	23	43,4 %	39	79,6 %
Высокий (ДНК HBV > 2000 МЕ/мл)	30	56,6 %	10	20,4 %
Всего	53	100 %	49	100 %

Необходимо отметить, что среди 10 беременных с ХВГВ и уровнем HBV более 2000 МЕ/мл в третьем триместре было лишь 3 женщины с вирусемией более 20000 МЕ/мл, которым были даны разъяснения о высоком риске перинатального инфицирования ребёнка и рекомендации по комбинированной иммунизации новорожденных с использованием вакцины от гепатита В по схеме 0-1-3-6 и специфического иммуноглобулина.

Представленная динамика вирусемии при ХВГВ на фоне беременности достаточно благоприятна в плане прогнозирования перинатальной передачи вируса, поскольку доказана прямая корреляция между высоким количеством HBV (выше 10^6 МЕ/мл) в сыворотке крови беременной и риском заражения ребёнка [8, -9]. Снижение интенсивности репликации вируса гепатита В в третьем триместре беременности, как и преобладающая минимальная активность процесса, могут быть следствием функционального иммунодефицита у беременных, ведь ведущее значение в патогенезе ХВГВ имеет иммуноопосредованное вирусом повреждение печени.

Заключение

Таким образом, хронические вирусные гепатиты В и С широко распространены у беременных женщин г. Владивостока, причём ХВГС преобладает по частоте встречаемости и характеризуется неуклонным ростом по данным последних 4 лет.

Определена общая тенденция в клинико-лабораторных особенностях течения хронических вирусных гепатитов В и С во время беременности: клинически они характеризуются отсутствием жалоб и гепатомегалии у большинства пациенток, при лабораторном обследовании наиболее часто наблюдалась минимальная биохимическая активность гепатита при нормальном уровне билирубина и отсутствии синдрома холестаза.

Уровень вирусемии при ХВГС на фоне беременности отличается низкими цифрами в первом триместре с последующим нарастанием перед родами до высоких показателей, в то время, как при ХВГВ у беременных регистрируется противоположная динамика по сывороточному количеству HBV: в начале репликация вируса происходит интенсивно, а к концу беременности вирусная нагрузка снижается.

Для профилактики перинатального инфицирования новорожденных и роста заболеваемости ХВГС и ХВГВ в популяции людей следует широко пропагандировать обследование на парентеральные вирусные гепатиты при планировании рождения детей с тем, чтобы своевременно проводить женщинам репродуктивного возраста противовирусную терапию до наступления беременности и родов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ершова О.Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С, активность естественных путей передачи, совершенствование профилактики этой инфекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2006. – 47 с.
2. Игнатова Т.М. Хронический гепатит С и беременность // Клиническая гепатология. – 2008. – № 1. – С. 3-9.
3. Кузьмин В.Н. Вирусные гепатиты у беременных: клиническая картина и лечение // Справочник поликлинического врача. – 2010. – № 6. – С. 43-45.
4. Ковалёва Т.А., Чуйкова К.И., Евтушенко Е.Д. Тактика ведения беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С // Лечение и профилактика. – 2012. – № 1. – С. 31-38.
5. Alter M. J. Epidemiology of hepatitis C virus infection // World J Gastroenterology. – 2007. – № 13 (17). – P. 2436-2441.
6. Nguyen G., Garcia R., Nguyen N. Clinical course of hepatitis B virus infection during pregnancy // Aliment Pharmacol Ther. 2009. Vol.29. P. 755-764.
7. Oliveria U. B. Hepatitis C virus perinatal transmission // Brazilian Journal Infectious Diseases. 2007. Vol. 11. № 5. P. 10-11.
8. Wiseman E., Fraser M.A., Holden S. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience // Med J Aust. 2009. Vol.190. P. 489-492.
9. Yang S., Liu M., Wang L. Effect of high viral hepatitis B virus DNA load transmission of hepatitis B virus in late-pregnant women // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2008. Vol. 43 № 5. P. 329-331.