

Хронический вирусный гепатит С: влияние на течение беременности

В.А. Бойко¹, С.А. Симачева²

¹Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

²ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

Проведено клинико-лабораторное обследование 48 беременных с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС). Выявлена высокая частота хронической патологии пищеварительного тракта (ПТ) у беременных с ХГС. Определены ведущие клинические синдромы заболевания как при латентной фазе, так и при реактивации инфекционного процесса. Установлено негативное влияние ХГС на течение беременности из-за риска развития плацентарной дисфункции и анемии у пациенток. Обоснована необходимость планового, регламентированного обследования беременных на маркеры к вирусному гепатиту С при сочетании следующих состояний: хронические заболевания ПТ, анемия, отягощенный акушерский анамнез (самопроизвольный аборт) для выбора адекватной тактики ведения пациенток.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, беременные, сопутствующая патология, клиническое течение, осложнения беременности.

Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей, прежде всего гепатит С (ГС), является важнейшей проблемой практического здравоохранения. Это связано с их широким распространением, многообразием клинических форм и внепеченочных проявлений, склонностью к формированию хронических заболеваний печени с развитием тяжелейших осложнений (цирроз печени – ЦП, гепатоцеллюлярная карцинома – ГЦК), огромными социально-экономическими убытками, причиняемыми обществу [2, 12].

Ведущими путями передачи при ГС являются:

1. Шприцевой, при внутривенном введении наркотиков.
2. Половой.
3. Парентеральный, при проведении медицинских манипуляций.

На долю шприцевого пути приходится до 50% от всех причин инфицирования, половой путь реализуется в 20–25%, но частота инфицирования в последнем случае прямо пропорционально зависит от полигамных связей, при медицинских инвазивных вмешательствах риск заражения составляет 10–13% [12].

Частота выявления маркеров ГС зависит от принадлежности к группам риска по трем основным критериям:

1. Гемотрансфузии в анамнезе.
2. Контингент высокого поведенческого риска (потребители инъекционных наркотиков – ПИН, работники коммерческого секса – РКС) и их половые партнеры.
3. Молодой возраст пациентов (15–39 лет).

Таким образом, к группе риска по высокой частоте инфицирования вирусом гепатита С (HCV) относятся в том числе женщины репродуктивного возраста [10].

По разным данным, в мире от 200 до 500 млн человек инфицированы HCV, а количество больных хроническим гепатитом С (ХГС) – около 200 млн человек [8]. В Украине показатель заболеваемости острым гепатитом С (ОГС) составляет около 3% на 100 тыс. населения, а ХГС регистрируют только с

2009 года, поэтому статистические данные в настоящий момент находятся в стадии накопления, но, большинство отечественных исследователей сходятся во мнении, что число случаев даже ОГС в 5–6 раз выше, чем это документируется, так как больные с безжелтушными субклиническими формами заболевания в большинстве своем остаются нераспознанными, то есть являются «скрытыми» источниками инфекции [8, 10, 12]. К сожалению, о распространении ГС среди беременных в Украине имеются единичные данные, так А.Л. Гураль с соавторами выявили антитела к HCV у 3,1% беременных, что не отличается существенно от общей популяции [12].

У 70–80% инфицированных HCV развивается ХГС, который является основной клинической формой данного заболевания [2]. Хронизации процесса способствует целый ряд факторов, главные из которых: быстрая и постоянная мутация HCV; способность вируса вызывать апоптоз Т-клеток, низкая иммуногенность вируса, слабая вируснейтрализующая способность специфических антител [11, 13].

Главными клиническими особенностями ХГС являются: малосимптомное, или бессимптомное течение, высокая частота внепеченочных проявлений (37–74%), развитие ЦП у 20–30% больных, из них у 4% – ГЦК [2, 4, 8]. По данным Европейской ассоциации по изучению печени ГС является причиной 40% далеко зашедших ЦП и 60% случаев ГЦК [12]. Известно, что значительная морфологическая перестройка печени при ХГС (фиброзирование) происходит, том числе и при латентном течении процесса, которое только в терминальной стадии сопровождается клиническими проявлениями [2].

Несмотря на то что беременные входят в группу риска по инфицированию HCV, а в клинической картине преобладает или малосимптомное или бессимптомное течение, в настоящий момент данную когорту пациенток продолжают обследовать в основном по клиническим показаниям. Но даже такой ошибочный подход приводит к превалированию числа женщин, у которых ГС выявляется впервые во время беременности [3].

Причины отсутствия обязательного скрининга беременных на анти-HCV:

1. Частота перинатального инфицирования при моноинфекции составляет не более 5%, а способы специфической профилактики вертикальной трансмиссии отсутствуют [1, 16].

2. Проведение этиотропной терапией интерферона-альфа во время беременности не рекомендуется (один из эффектов – антипролиферативный), а применение рибавирин противопоказано из-за тератогенного действия [6, 14].

3. Способ родоразрешения (через естественные родовые пути или используя кесарево сечение) существенно не влияет на частоту инфицирования ребенка, за исключением ситуации, когда вирусная нагрузка превышает 10^6 – 10^7 копий/мл, но официальных рекомендаций по проведению операции кесарева сечения у таких женщин нет [15].

4. Грудное вскармливание не повышает риск инфицирования ребенка HCV [1, 16].

Частота патологии ПТ у беременных с ХГС

Заболевания ПТ	Ia подгруппа (n=35)		Iб подгруппа (n=13)		Контрольная группа (n=26)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Дискинезия желчного пузыря	11	31,4	5	38,5	2	7,7
Хронический некалькулезный холецистит	9	25,7	4	30,7	-	-
Хронический гастродуоденит	8	22,8	4	30,7	2	7,7
Хронический панкреатит	8	22,8	3	23,1	4	15,4
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	4	11,4	2	15,4	-	-

Таблица 2

Частота клинических проявлений у беременных с ХГС

Синдромы/симптомы	Ia подгруппа (n=35)		Iб подгруппа (n=13)		Контрольная группа (n=26)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Бессимптомное течение	8	22,8	2	15,4	-	-
Астеновегетативный	27	77,1	11	84,6	3	11,5
Диспепсический	13	37,1	9	69,2	4	15,4
Гепатомегалия	12	34,3	7	53,8	-	-
Спленомегалия	-	-	2	15,4	-	-

Окончательный диагноз ХГС основывается не только на подтверждении этиологии заболевания, но и на определении фазы инфекционного процесса (латентная, реактивация). Диагностический алгоритм специфической диагностики включает в себя следующие этапы:

1. Определение анти-HCV IgM, анти-HCV IgG cor, анти-HCV IgG NS₃, NS₄, NS₅.

2. Определение вирусной РНК (качественное и количественное).

Беременность у больных ХГС не оказывает неблагоприятного влияния на течение и прогноз заболевания печени, а некоторые авторы отмечают на снижение активности инфекционного процесса в III триместре, но течение и исходы беременности зависят от степени тяжести заболевания [4, 5, 13].

Цель исследования: определить влияние ХГС на течение беременности на основании изучения данных соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, клинико-лабораторных показателей заболевания, частоты осложненной беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 48 беременных в I и III триместрах с диагнозом ХГС. Группу сравнения составили 26 беременных с отрицательными маркерами не только к вирусу гепатита С, но и к другим известным возбудителям вирусных гепатитов.

Обследование пациенток проходило по следующим основным направлениям:

1. Клиническое обследование (данные анамнеза: эпидемиологического, акушерско-гинекологического, заболевания; физикальные данные, осмотр акушера-гинеколога).

2. Неспецифическое лабораторное обследование (общий анализ крови, мочи, анализ мочи по Нечипоренко, биохимические исследования: общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин, билирубин, АлАТ, АсАТ, амилаза, щелочная фосфатаза).

3. Специфическое лабораторное обследование (ИФА-метод: определение анти-HCV IgM, анти-HCV IgG cor, анти-HCV IgG NS₃, NS₄, NS₅; метод полимеразной цепной реакции – ПЦР: РНК вируса, качественное определение).

4. Инструментальное обследование (УЗИ гепатодуоденальной зоны, почек, при необходимости – щитовидной железы).

Комплексное обследование пациенткам проводили минимум 2 раза – на момент обращения к инфекционисту и в III триместре беременности.

У всех пациенток исключили наличие микст-гепатитов и ВИЧ-инфекции, реактивации (как клинической, так и серологической) герпесвирусных инфекций (как возможных вирусов с политропным, в том числе и гепатотропным действием).

Основная группа женщин с ХГС (n=48) была разделена на две подгруппы: пациентки с латентной фазой ХГС (n=35) – Ia подгруппа и больные с фазой реактивации ХГС (n=13) – Iб подгруппа.

В Ia подгруппе латентную фазу инфекции подтверждали путем обнаружения:

1. Отсутствия клинических симптомов: жалоб не предъявляла ни одна из пациенток, выявленная при объективном осмотре гепатомегалия.

2. Умеренного повышения АлАТ/АлАт и АсАТ (менее чем в три раза).

3. Отсутствие анти-HCV IgM или показатель R < 3; при повторном исследовании антитела либо не нарастали, либо их уровень был ниже первоначального показателя.

4. Умеренное увеличение анти-HCV IgG cor, анти-HCV IgG NS₃, NS₄, NS₅.

5. РНК HCV при однократном исследовании выявлена у 11 больных.

В Iб подгруппе фазу реактивации инфекции подтверждали путем обнаружения:

1. Неспецифических клинических симптомов заболевания (астеновегетативный синдром), гепатомегалия, реже – спленомегалия.

2. Существенное повышение АлАТ/АлАт и АсАТ (более чем в пять раз).

3. Появление анти-HCV IgM (показатель > 3); при повторном исследовании антитела сохранялись, а у некоторых больных – показатель нарастал.

4. Обнаружение анти-HCV IgG cor, анти-HCV IgG NS₃, NS₄, NS₅.

5. РНК HCV выявлена у всех беременных данной подгруппы.

Все группы пациенток были сопоставимы по возрасту: средний возраст пациенток основной группы составил 29,3±4,2 года, а контрольной группы – 28,5±5,3 года.

Акушерско-гинекологический анамнез женщин с ХГС

Показатель	Ia подгруппа (n=35)		Iб подгруппа (n=13)		Контрольная группа (n=26)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Самопроизвольный аборт	12	34,3	4	30,7	4	15,4
Искусственный аборт	15	42,8	5	38,4	9	34,6
Преждевременные роды	5	14,3	2	15,4	3	11,5
Бактериальный вагиноз	11	31,4	5	38,4	7	26,9
Хронический сальпингоофарит	7	20,0	3	23,1	5	19,2
Хронический эндометрит	6	17,1	2	15,4	3	11,5

Таблица 4

Частота осложнений первой и второй половины беременности у женщин с ХГС

Показатель	Ia подгруппа (n=35)		Iб подгруппа (n=13)		Контрольная группа (n=26)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Анемия	19	54,3	10	76,9	2	7,7
Угроза раннего прерывания беременности	6	17,1	3	23,1	5	19,2
Ранний гестоз	10	28,6	4	30,7	8	30,7
Многоводие	3	8,6	1	7,7	1	3,8
Маловодие	2	5,7	1	7,7	1	3,8
Преэклампсия	7	20,0	3	23,1	4	15,4
Плацентарная дисфункция	15	42,8	6	46,1	6	23,1
Преждевременные роды	6	17,1	2	15,4	4	15,4

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на молодой возраст женщин основной группы, диапазон соматической патологии был у них достаточно широким, а частота хронических сопутствующих заболеваний – высокой. Преобладала хроническая патология со стороны пищеварительного тракта (ПТ), были случаи наличия нескольких хронических заболеваний одновременно. У большинства женщин патология со стороны ПТ была выявлена до беременности. Преобладали следующие заболевания: дискинезия желчного пузыря, хронический некалькулезный холецистит, хронический панкреатит, хронический гастродуоденит (табл. 1).

Следует отметить, что данные исследуемых подгрупп существенно не отличаются, в то время как у беременных без сопутствующей патологии частота хронических заболеваний ПТ значительно меньше, что подтверждает негативное влияние НСВ не только на ткани печени, но и на другие органы пищеварительной системы. Патология ПТ у беременной может являться сигналом для обследования на маркеры НСВ-инфекции. Среди заболеваний ПТ преобладала дискинезия желчного пузыря, о чем свидетельствуют данные других исследователей [9].

Среди клинических проявлений ХГС преобладало малосимптомное течение заболевания и неспецифические клинические признаки (табл. 2). Ведущим клиническим синдромом явился астеновегетативный, как в подгруппе с латентной фазой ГС, так и в подгруппе с реактивацией хронического процесса. Диспепсический синдром, который проявлялся тошнотой, дискомфортом в эпигастрии и правом подреберье, болью в правом подреберье тупого характера, периодической диареей, снижением аппетита встречался в 1,9 раза чаще у беременных с реактивацией инфекционного процесса, а гепатомегалия у женщин данной группы выявлена более чем в половине случаев, в то время как у пациенток Ia подгруппы (латентная фаза) увеличение печени определяли у каждой 3-й

беременной. У некоторых женщин имело место сочетание клинических проявлений ХГС. О преобладании в клинике ХГС неспецифических синдромов, таких, как астеновегетативный и диспепсический, свидетельствуют результаты исследований и других авторов [3, 9].

Малосимптомность ХГС, преобладание в клинике заболевания неспецифических симптомов, игнорирование хронической патологии ПТ и установление ее причины приводят к случайному, а не целенаправленному выявлению НСВ-инфекции. В основной группе наших пациенток у 28 (58,3%) женщин диагноз был установлен во время беременности (в I триместре).

Репродуктивный и гинекологический анамнез представлены в табл. 3. Как видно, женщины с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом были выявлены во всех группах, включая контрольную, и частота большинства показателей существенно не отличается. Но показатель самопроизвольных абортов зависел от наличия/отсутствия ХГС и превысил таковой у беременных основной группы по сравнению с женщинами контрольной группы более чем в 2 раза. Ряд авторов указывает как одну из частых причин самопроизвольного прерывания беременности острые вирусные инфекции, в том числе вирусный гепатит, ведь известно, что ОГС также протекает бессимптомно или малосимптомно с превалированием неспецифических признаков [3, 14].

Осложнения, которые возникали у женщин во время беременности (как первой, так и второй половины гестационного периода), описаны в табл. 4. Наиболее частыми осложнениями беременности были анемия и плацентарная дисфункция. Уровень гемоглобина был достоверно ниже у пациенток основной группы: $70,4 \pm 4,6$ г/л по сравнению с контрольной – $81,3 \pm 5,2$ г/л ($p < 0,05$). До беременности у обследованных пациенток также был снижен уровень гемоглобина, то есть анемия не связана непосредственно с беременностью. Клинически признаков анемии у пациенток обеих групп сравнения не отмечалось. Показатели коагулограммы были в

пределах референтных значений, признаков геморрагического синдрома также не отмечалось. Частота плацентарной дисфункции была в 2 раза выше у женщин основной группы по сравнению с контрольной группой. В частоте других осложнений беременности существенных различий не выявлено.

Таким образом, беременным при наличии анемии и плацентарной дисфункции, а особенно при сочетании этих осложнений, необходимо определение маркеров к вирусным гепатитам, в том числе и ГС. О необходимости прогнозирования осложнений у беременных с вирусным гепатитом С свидетельствуют и другие исследования [7].

ВЫВОДЫ

1. У беременных с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) высокая частота хронической патологии пищеварительного тракта (ПТ): дискинезии желчного пузыря, хронического некалькулезного холецистита, хронического гастродуоденита, хронического панкреатита.

Хронічний вірусний гепатит С: вплив на перебіг вагітності В.О. Бойко, С.А. Сімачева

Проведено клініко-лабораторне обстеження 48 вагітних з хронічним вірусним гепатитом С (ХГС). Виявлено високу частоту хронічної патології травного тракту (ТТ) у вагітних з ХГС. Визначено провідні клінічні синдроми захворювання як у латентну фазу, так і в разі реактивації інфекційного процесу. Установлено негативний вплив ХГС на перебіг вагітності через ризик розвитку плацентарної дисфункції та анемії у пацієнток. Обґрунтовано необхідність планового, регламентованого обстеження вагітних на маркери до вірусного гепатиту С при поєднанні таких станів: хронічні захворювання ТТ, анемія, обтяжений акушерський анамнез (мимовільний аборт) для вибору адекватної тактики ведення пацієнток.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, вагітні, супутня патологія, клінічний перебіг, ускладнення вагітності.

2. В клиническом течении ХГС у беременных преобладают малосимптомное течение с превалированием астеновегетативного и диспепсического синдромов, что приводит к выявлению инфекционного процесса у большинства женщин уже во время беременности.

3. У беременных с ХГС высокая частота самопроизвольных аборт в анамнезе (>30%), что может свидетельствовать о перенесенном остром вирусном гепатите в виде бессимптомной формы.

4. Наиболее частыми осложнениями беременности являются анемия (>50%) и плацентарная дисфункция (>40%), в то время как на другие осложнения влияние ХГС не выявлено.

5. Сочетание таких состояний, как хроническая патология ПТ, анемия, признаки астеновегетативного и диспепсического синдромов, самопроизвольные аборты в анамнезе следует рассматривать как показания для обследования женщин на маркеры к гепатиту С.

Chronic viral hepatitis C: influence on pregnancy V.O. Boyko, S.A. Simacheva

Carried out clinical and laboratory examination of 48 pregnant women with chronic hepatitis C. Our research has shown a high frequency of chronic pathology of the gastrointestinal tract in pregnant with chronic hepatitis C. It was determined leading clinical syndromes in the latent phase and phase reactivation of infection. It was revealed negative influence of chronic hepatitis C on pregnancy due to the risk of placental dysfunction and anemia. It was substantiated the necessity of a planned, regulated examination of pregnant women on markers of viral hepatitis C with a combination of the following conditions: chronic diseases of the gastrointestinal tract, anemia, complicated obstetric history (spontaneous abortion), to select the appropriate management for such patients.

Key words: chronic hepatitis C, pregnant, comorbidities, clinical course, complications of pregnancy.

Сведения об авторах

Бойко Валентина Александровна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 17; тел.: (094) 927-69-53. E-mail: boykuscmu@gmail.com

Сімачева Светлана Анатольевна – ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, 95006, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7; тел.: +7(978) 722-69-59. E-mail: simacheva_svetla@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Активность перинатальной передачи вируса гепатита С. Степень влияния на ее интенсивность отдельных факторов / Шахильдян И.В., Ершова О.Н., Кистенева Л.Б. [с соавт.] // Материалы Конгресса педиатров России с международным участием, Москва. – 2012. – С. 851–853.
- Бушуева Н.В. Маркеры гепатита С в ткани печени, сыворотке и мононуклеарных клетках периферической крови больных гепатитом С и внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Н.В. Бушуева и др. // РЖГТК. – 2005. – № 2. – С. 73–81.
- Гурская Т.Ю. Беременность и хронический HCV-гепатит: вопросы патогенеза, клиники, диагностики, состояния фето-плацентарной системы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Т.Ю. Гурская. – М., 2006. – 48 с.
- Даниленко Е.Д. Клинико-эпидемиологическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов и оппортунистических инфекций у женщин с акушерско-гинекологической патологией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.30 «Эпидемиология»; спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / В.Л. Останко. – М., 2008. – 28 с.
- Желнова Т.И. Заболевания печени и беременность / Т.И. Желнова, Е.Ю. Романова, В.А. Фомина // Тезисы 6-го съезда научного общества гастроэнтерологов России. – М., 1–3 февраля 2006. – В. 15. – С. 88–89.
- Игнатова Т.М. Хронический гепатит С и беременность / Т.М. Игнатова // Клиническая гепатология. – 2008. – № 1. – С. 3–9.
- Камінський В.В. Перебіг вагітності з гепатитом С та ризик ускладнень / В.В. Камінський, С.І. Доан, О.П. Музика // Профілактична медицина. – 2009. – № 2. – С. 81–85.
- Климанська Л.А. Проблемні аспекти гепатиту С в Україні / Л.А. Климанська, К.І. Чепілко // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України, Львів. – 2009. – С. 10–12.
- Останко В.Л. Состояние желчевыводящей системы при хроническом вирусном гепатите С: клинико-биохимические и морфо-функциональные аспекты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.04 «Внутренние болезни» / В.Л. Останко. – Томск, 2010. – 21 с.
- Поширення гепатитів В, С та ВІЛ-інфекції серед контингентів високого поведінкового ризику / Т.А. Сергеева, В.Р. Шагінян, О.В. Максименко [зі співавт.] // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України, Львів – 2009. – С. 42–43.
- Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция. – К.: ВСИ «Медицина», 2010. – 272 с.
- Характеристика и тенденция развития эпидемического процесса гепатита С в Украине / А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева [с соавт.] // Профілактична медицина. – 2011. – № 1 (13). – С. 9–17.
- Pathogenesis of hepatitis C during pregnancy and childhood / A. Le Campion, A. Larouche, S. Fauteux-Daniel. [et al.] // Viruses. – 2012. – № 4. – P. 3531–3550.
- Prasad MR. Hepatitis C virus in pregnancy / MR. Prasad, JR. Honegger // Am J Perinatol. – 2013. – № 30. – P. 149–159.
- Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis / KL. Reddick, R. Jhaveri, M. Gandhi [et al.] // J Viral Hepat. – 2011. – № 18. – P. 394–398.
- Vertical hepatitis C virus transmission: main questions and answers / G. Tosone, A.E. Maraolo, S. Mascolo [et al.] // World J. of Hepatology. – 2014. – Vol. 27, № 6 (8). – P. 538–548.

Статья поступила в редакцию 14.11.2014