

Вирусные гепатиты у женщин репродуктивного возраста

И.А. Зайцев

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

В Украине в 2015 году родилось 411,8 тыс. детей [1]. С учетом известной распространенности вирусных гепатитов среди беременных (1,1% инфицированы вирусом гепатита В и 3,1% – вирусом гепатита С) теоретически вирусами гепатита В и С могли быть инфицированы 17 295 новорожденных [2]. При этом вероятность развития хронических форм инфекции при перинатальном инфицировании превышает 90%. Последние, как известно, могут прогрессировать в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному – состояния, потенциально ограничивающие продолжительность жизни. Все это в совокупности с неблагоприятной демографической ситуацией в Украине делает проблему вирусных гепатитов у женщин репродуктивного возраста чрезвычайно актуальной.

Скрининг беременных на гепатит В, точнее, на наличие поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), более 30 лет был обязателен, и более или менее точными данными о распространенности гепатита В мы были обязаны именно систематическому скринингу беременных. Скрининг беременных на гепатит С в Украине является рекомендованным, а его стоимость пациентам не возмещается. Поэтому он проводится нерегулярно, и о распространенности маркеров гепатита С мы знаем только из небольших популяционных исследований. Тем не менее, когда скрининг выполняется, в том числе и за собственные средства пациента, он должен быть проведен правильно (табл. 1).

Приводим клинический пример.

Пациентка К., 1985 г.р., стала на учет в женской консультации 02.02.2017 г. Срок беременности определен 12 нед. Была обследована на маркеры гепатита и ВИЧ. Выявлен HBsAg. Пациентке было рекомендовано пройти повторное обследование и обратиться к инфекционисту. При повторных исследованиях 13 и 15 марта 2017 г. HBsAg не обнаружен. Печеночные пробы были в норме. При УЗИ ОБП выявлена гемангиома печени.

Приведенный пример демонстрирует необходимость придерживаться рекомендованной стратегии скрининга и не ограничиваться исследованием лишь одного HBsAg. Вероятнее всего, положительные результаты обследования от 02.02.2017 г. являются лабораторной ошибкой. Однако с учетом того, что пациентка обследовалась повторно спустя полтора месяца, исключить острый гепатит В в начале февраля сложно, так как за это время она могла и вы-

здороветь. Ретроспективно решить вопрос представлялось единственным возможным способом – обследовав пациентку на наличие антител к сердцевинному антигену вируса. Результат оказался негативным, что однозначно свидетельствует о лабораторной ошибке. В то же время, если бы пациентка была обследована на оба маркера сразу, как это предписывается методикой скрининга на гепатит В, подобной проблемы не возникло бы.

Оптимально, когда обследования на различные заболевания, в том числе и инфекционные, оказывающие неблагоприятное влияние на течение беременности и развитие плода, проводятся до беременности, на этапе ее планирования. И хотя это случается намного реже, чем нам хотелось бы, обсудить тактику врача при выявлении у женщины или ее полового партнера вирусного гепатита, безусловно, стоит. Хорошим примером могла бы быть история пациентки П.

У пациентки П., 1977 г.р., хронический вирусный гепатит С, генотип 1в, с минимальной активностью и фиброзом (AO-1FO-1 по шкале METAVIR согласно FibroTest). Перенесенный в прошлом острый гепатит В (со слов пациентки, ранее обнаруживали антитела к HBsAg). О гепатите С знает с 2002 года. Не лечилась. Периодически проходит обследование, которое подтверждает непрогрессирующий характер заболевания. Имеет двух здоровых детей 8 и 10 лет. Причиной визита к инфекционисту без решения вопроса о возможных рисках инфицирования ребенка во время беременности и способах предотвращения передачи гепатита внутри семьи.

Настоящий пример является прекрасной иллюстрацией теоретических данных о низкой вероятности перинатального инфицирования вирусным гепатитом С. С большой долей уверенности можно было бы утверждать, что и третья беременность завершилась бы рождением здорового ребенка. Однако минимальный совокупный риск все же существует и оценивается <5% для внутриутробного, интранатального инфицирования и при грудном вскармливании. Ранее считалось, что это настолько мало, что наличие гепатита С не следовало принимать во внимание при выборе способа родоразрешения (естественные роды или кесарево сечение) или решении вопроса о возможности грудного вскармливания. С другой стороны, решение о невмешательстве, отчасти, было продиктовано еще и отсутствием эффективных средств профилактики, таких, как вакцинация или эффективная терапия, способная

Таблица 1

Маркеры для скрининга на гепатит В и С

Гепатит	Скрининговые маркеры	Код СИЗВО
В	• HBsAg	• 1035
	• anti-HBc суммарные (IgM+IgG) или IgG	• 2010
С	• anti-HCV суммарные (IgM+IgG) или IgG	• 2013
	• РНК HCV ПЦР	• 3003

привести к излечению и, таким образом, нивелировать, пусть и минимальные, риски инфицирования.

В 2014 году FDA зарегистрировала Софосбувир для лечения вирусного гепатита С. В том же году была зарегистрирована и первая безинтерфероновая схема лечения заболевания. В начале 2015 года стали доступны другие препараты, большинство из которых применяется и ныне и позволяет излечить хронический вирусный гепатит С примерно у 95% пациентов. Таким образом, появление противовирусных препаратов прямого действия внесло существенные коррективы в алгоритм действий врача в случае выявления у планирующей беременность женщины или ее полового партнера маркеров гепатита С (рис. 1).

Поэтому единственно верной рекомендацией пациентке П. было бы предложение пройти курс противовирусной терапии, а затем планировать беременность. Задержка в этом случае составляла бы около 6 мес (лечение гепатита С продолжается 12 нед, еще 12 – оценка его результатов).

Напротив, препараты, которые были бы в состоянии элиминировать хроническую HBV-инфекцию, пока не созданы. И поэтому при выявлении этой инфекции было бы правильно в первую очередь планировать беременность и роды, и только потом – лечение пациентки. Однако принятие решения подобного рода не избавляет врача от необходимости оценить риски влияния беременности на течение гепатита и гепатита – на беременность, включая инфицирование ребенка.

Вероятнее всего, беременность не окажет никакого влияния на течение гепатита в его начальных стадиях. В то же время у больных с циррозом печени (ЦП) беременность может вести к развитию тяжелых осложнений.

К счастью, беременность у больных ЦП маловероятна. По некоторым данным, она оценивается как 45 случаев на 100 000 женщин репродуктивного возраста [3]. Главной причиной этого являются метаболические и гормональные нарушения, которые ведут к ановуляции и аменорее. Вторая причина заключается в том, что ЦП развивается, как правило, в старшем возрасте, когда репродуктивная функция и без того угасает.

Если же беременность у больных ЦП все же развивается, резко возрастает риск кровотечения из вен пищевода, который оценивается в 18–23%. Если диагноз портальной гипертензии был установлен до беременности, риск кровотечения составляет 50% и 78% – если имело место варикозное расширение вен пищевода. Летальность от кровотечения оценивается в 18–50% [3].

У беременных с ЦП существует риск развития аневризмы селезеночной артерии и ее разрыва. Он невелик – всего 2,6%, однако летальность при этом составляет 70–80%. В 75% случаев разрыв селезеночной артерии происходит в III триместре беременности. Послеродовые маточные кровотечения диагностируют у 7–10% больных ЦП [3].

Печеночная недостаточность также развивается достаточно часто – практически у каждой четвертой пациентки с ЦП. Напротив, асцит является относительно редкой находкой, что связывают с повышением внутрибрюшного давления из-за беременности. Одним из проявлений печеночной недостаточности может быть энцефалопатия.

Обычно она провоцируется артериальной гипертензией, гипоксией, приемом лекарственных препаратов (аналгетиков и седативных), гипогликемией, а иногда и обычным запором. Если у больной с ЦП развивается желудочно-кишечное кровотечение или какие-либо инфекционные осложнения, энцефалопатия также присутствует [3].

В свою очередь, ЦП примерно в 2 раза увеличивает вероятность аборта и преждевременных родов (30–40% против 15–20% и 25% против 12,8% соответственно). Перинатальная смертность в группе больных ЦП превосходит популяционную в 16 раз (18% против 1,08%).

У больных хроническим гепатитом риск осложнений беременности существенно ниже, чем у больных ЦП. Однако было бы неправильно считать, что у всех пациенток с хроническим гепатитом он одинаков: чем больше выраженность фиброза, то есть чем ближе гепатит к циррозу, тем выше риски взаимного отягчающего влияния гепатита и беременности. Поэтому правильно прогнозировать риски не по факту наличия у беременной хронического гепатита или цирроза, а по выраженности фиброза. Последний может быть легко оценен при помощи неинвазивных методов (FibroScan, FibroTest, сдвиговолновая УЗИ-эластометрия) (рис. 2).

Оценка влияния гепатита на беременность диктует необходимость определения риска инфицирования плода. В целом, при гепатите В он существенно выше, особенно в родах и при грудном вскармливании, и может достигать 90% (табл. 2).

Высокая вирусная нагрузка, наличие HBeAg (при гепатите В), повышенный уровень трансаминаз, коинфекция ВИЧ увеличивают риск инфицирования, как и некоторые виды акушерского вмешательства (амниоцентез, инвазивный мониторинг плода, разрывы слизистой оболочки влагалища и/или промежности). Есть мнение, что плод женского пола более подвержен риску инфицирования [6], а при наличии инфекции у отца риск инфицирования также возрастает [9].

Наличие более высокого риска инфицирования при гепатите В полностью нивелируется вакцинацией (предотвращает интранатальное и постнатальное инфицирование) и профилактической противовирусной терапией (препятствует внутриутробному инфицированию), которая по показаниям может проводиться с конца II триместра беременности.

Поскольку при гепатите В инфицирование происходит, главным образом, в родах, одновременное использование вакцины и иммуноглобулина (так называемая симультанная вакцинация) эффективно предупреждает инфицирование более чем в 90% случаев. К сожалению, в Украине иммуноглобулин не производится и не зарегистрирован. В связи с этим может быть использована альтернативная ускоренная схема вакцинации (0–1–2–12 мес) вместо стандартной (0–1–6 мес).

К сожалению, у 3–10% новорожденных вакцинация не предупреждает развитие гепатита В, так как инфицирование происходит внутриутробно. Это обычно бывает в случае высокой вирусной нагрузки у HBeAg-положительной матери. В исследовании E. Wiseman и соавторов [10] внутриутробное инфицирование развивалось исключительно

Таблица 2

Риск перинатального инфицирования при гепатите В и С

	HBV	HCV
Внутриутробно	Низкий (1–3%) [4]	Очень низкий (<1%) [5]
В родах	Очень высокий (10–90%) [6]	Низкий (<3–5%) [6]
При грудном вскармливании	Высокий (50%) [5]	Низкий (<0–1%) [7]



Рис. 1. Алгоритм действий при выявлении у женщины, планирующей беременность, маркеров вирусного гепатита

у женщин, которые были HBeAg-позитивными и имели вирусную нагрузку, превышающую 8 log копий/мл (рис. 3).

Как европейское, так и американское руководства по лечению гепатита В рекомендуют в этом случае профилактическое назначение противовирусной терапии, которая возможна уже с конца II триместра беременности. Из используемых ныне препаратов с этой целью могут применяться тенофовир, ламивудин и телбивудин в обычных для лечения гепатита В дозах. В исследовании GR Nap и соавторов назначение телбивудина в дозе 600 мг/день 135 женщинам с высокой (более 10⁷ копий/мл) вирусной нагрузкой, в совокупности с симультанной вакцинацией новорожденных, предупреждало внутриутробное инфицирование, в то время как у 8 из 88 новорожденных, получивших только симультанную вакцинацию, чьи матери отказались от медикаментозной профилактики внутриутробного инфицирования, был выявлен HBsAg (рис. 4) [11].

Хотя при гепатите С риск перинатального инфицирования намного меньше и, скорее всего, не превышает 5%, его никак нельзя предупредить. Многочисленными исследованиями было продемонстрировано, что, в отличие от коинфицированных ВИЧ больных гепатитом С, кесарево сечение не снижает вероятности его вертикальной передачи [12, 13]. Нет достаточных доказательств того, что кесарево сечение предупреждает трансмиссию и гепатита В, если другие виды профилактических мероприятий проводятся своевременно и в полном объеме [14].

Таким образом, если женщина только планирует беременность, оптимальным способом профилактики вертикальной передачи гепатита С является его лечение до наступления беременности, а гепатита В – симультанная вакцинация в первые сутки жизни новорожденного и медикаментозная профилактика внутриутробного инфици-

Пациент		Биомаркеры	
Дата рождения		Дата сдачи анализов	
Пол	Ж	Альфа2 Макроглобулин	3.65 g/l
Возраст	33	Гаптоглобин	0.08 g/l (1)
		Аполипопротеин А1	1.05 g/l
		Билирубин	9 μmol/l
		Гамма ГТ	264 IU/l
		АЛТ	114 IU/l

Результаты тестов

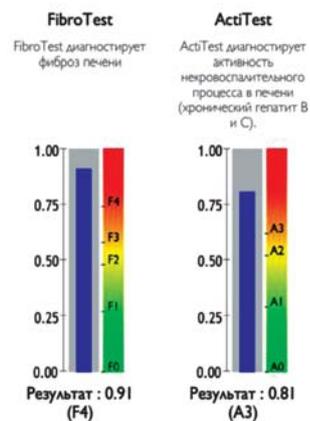


Рис. 2. Результат FibroTest свидетельствует о наличии у пациентки М., 33 лет, страдающей хроническим вирусным гепатитом С, цирроза печени (F4 по шкале METAVIR) с высокой активностью процесса (A3 по шкале METAVIR)

Все новорожденные получили HBIG + первую дозу HBV вакцины в первые 12 час после рождения и дополнительные дозы вакцины через 2, 4, 6 мес

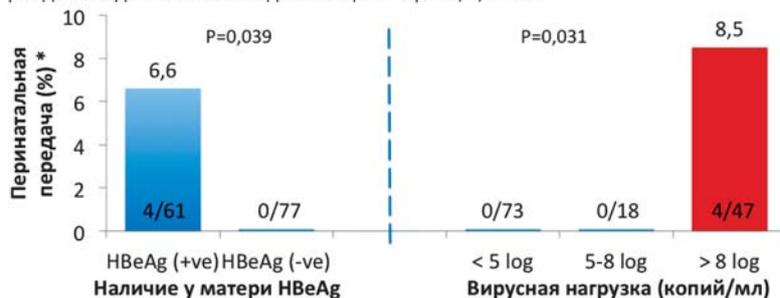


Рис. 3. Риск передачи HBV-инфекции в зависимости от репликативной активности и наличия HBeAg у матери

• HBeAg (+ve) беременные с HBV DNA > 10⁷ копий/мл, получали TBV 600 мг/день начиная с 20-32 нед беременности или были включены в контрольную группу
– Без рандомизации; не лечиться – персональное решение пациентов

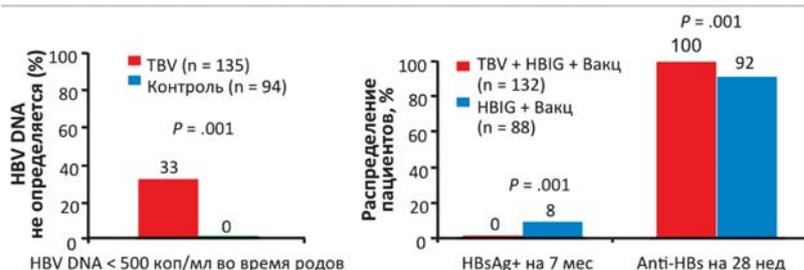


Рис. 4. Профилактика внутриутробного инфицирования HBV телбивудином

рования у матерей с высокой вирусной нагрузкой с конца II – начала III триместра беременности.

Следует считать, что здоровье ребенка определяется здоровьем матери. Поэтому в семьях, где отец ребенка инфицирован гепатитом В или С, должны быть предприняты меры, направленные на предупреждение инфицирования будущей матери. В случае наличия гепатита В у мужа – это должна быть плановая вакцинация женщины по схеме 0–1–6 мес. В случае гепатита С риск инфицирования супругов при половых контактах минимален и, скорее всего, не превышает 5%. Раньше этим можно было пренебречь. Однако в настоящее время следует предлагать лечение гепатита С, которое почти в 95% случаев приводит к элиминации инфекции и, таким образом, нивелирует даже минимальные риски инфицирования. Правда, в этом случае, так же, как и при вакцинации женщины, беременность должна быть отложена на 6 мес (3 мес продолжается лечение гепатита С и в течение 3 мес оцениваются его результаты).

Пожожей тактики следует придерживаться и при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО). Если женщина здорова, а муж болен гепатитом В, ее следует привить и планировать беременность после завершения полного курса вакцинации [15]. Это позволит предупредить инфицирование матери, а от нее – ребенка. Однако вакцинация никак не повлияет на шансы успешного ЭКО: известно, что у мужчин с HBV-инфекцией снижается подвижность сперматозоидов. Пары, где мужчина инфицирован, имеют меньшую частоту фертилизации после ЭКО. Однако этот риск не связан с подвижностью сперматозоидов [16]. Имеется анекдотическое сообщение, где показано, что у 190 HBV-инфицированных женщин, у которых впервые проводилось ЭКО, частота как беременностей (родов), так и имплантаций была выше по сравнению с неинфицированным контролем (53,3% против 24,2% и 43,3% против 18,4% соответственно) [17]. Однако надо полагать, что наличие гепатита у женщины, так же, как и у мужчины, все-таки снижает шансы на успешное ЭКО. Так, N.F. Hanafi и соавторы показали отсутствие ответа на стимуляцию у женщин, больных гепатитом С, намного чаще, чем у серонегативных или анти-HCV-позитивных, но HCV ПЦР-негативных пациенток ($P=0,0001$). [18]. Частота беременности была значительно ниже среди HCV ПЦР-позитивных пациенток по сравнению с остальными группами (5%, 3% и 48%). Возможно, это было связано с выявленной авторами обратной связью между числом ооцитов и вирусной нагрузкой ($0,419$; $P=0,007$). Эти данные говорят в пользу необходимости предшествующего ЭКО лечения гепатита С независимо от того, кто инфицирован в супружеской паре – мужчина или женщина.

И хотя в эксперименте показан мутагенный эффект HCV на хромосомы сперматозоидов с риском генетических изменений и/или хромосомных aberrаций вследствие способности гена С HCV проникать через мембрану сперматозоида и интегрироваться в геном, возможность инфицирования ребенка от больного гепатитом С отца при здоровой матери показана не была [19, 20]. В случае, если мужчина по каким-либо причинам отказывается от лечения гепатита С до проведения ЭКО, следует прибегнуть к отмыванию спермы или ее интрацитоплазматической инъекции [21]. Последний метод значительно снижает риски передачи инфекции от HCV-позитивного мужчины в случае серонегативного статуса женщины [22].

На основании приведенных выше данных, оптимальная тактика подготовки к ЭКО в случае наличия гепатита у одного из супругов должна выглядеть следующим образом – рис. 5.



Рис. 5. Оптимальная тактика подготовки к ЭКО при наличии вирусного гепатита у одного из супругов

Таким образом, в случае наличия гепатита С, как у мужчины, так и у женщины, должна предлагаться противовирусная терапия в расчете на то, что излечение увеличит шансы на успешное ЭКО и полностью предотвратит риск вертикальной трансмиссии гепатита в случае инфекции у женщины. В случае гепатита В у мужчины женщина должна быть вакцинирована до начала процедуры ЭКО. Если инфицирована женщина, мужчина также должен быть вакцинирован до начала ЭКО. Поскольку пока не существует лечения, которое бы привело к гарантированной эрадикации HBV-инфекции, в отношении потомства инфицированной гепатитом В женщины должны быть предприняты меры, предупреждающие или снижающие риск инфицирования: превентивная противовирусная терапия в случае высокой вирусной нагрузки во время беременности и симультанная вакцинация новорожденного.

Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво



СІНЕВО

медична лабораторія

**АНАЛІЗ —
НЕ ТІЛЬКИ В ШАХАХ
ЗРОБИ ХІД РАЗОМ
З «СІНЕВО»**



**HBsAg —
ПОВЕРХНЕВИЙ АНТИГЕН
ВІРІОНА HBV**

**ВИКЛЮЧІТЬ ГЕПАТИТ В У СВОГО
ПАЦІЄНТА! ПРИЗНАЧТЕ HBsAg!**

Дослідження доступне у 200 центрах в Україні!

0 800 50 70 30 безкоштовно
з усіх номерів

www.synevo.ua

Call-центр для лікарів: (044) 467-52-70; doctor@synevo.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. http://www.ukrstat.gov.ua/operativ/operativ2007/ds/nas_rik/nas_u/nas_rik_u.html
2. Гураль А.Л., Мариевский В.Ф., Сергеева Т.А. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатитов В и С в Украине // В кн.: «Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шуплика», Київ, 2000. – Вип. 9, книга 4. – С. 56–60.
3. Tan J, Surti B, Saab S. Pregnancy and cirrhosis. *Liver Transplant.* 2008; 14: 1081–1091.
4. Tang JR, Hsu HY, Lin HH, Ni YH, Chang MH. Hepatitis B surface antigenemia at birth: a long-term follow-up study. *J Pediatr.* 1998 Sep;133(3):374–7.
5. Tosone G, Maraolo AE, Mascolo S et al. Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers. *World J Hepatol* 2014; 6(8): 538–548.
6. Dunkelberg JC, Berkley EMF, Thiel KW, Leslie KK. Hepatitis B and C in Pregnancy: A Review and Recommendations for Care. *J Perinatol.* 2014; 34(12): 882–891.
7. ACOG Committee Opinion. Breastfeeding and the risk of hepatitis C virus transmission. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999; 66(3):307–308.
8. European Paediatric Hepatitis C Virus Network: A significant sex – but not elective cesarean section – effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis* 2005; 192: 1872–1879.
9. Valladares G, Chacaltana A, Sjogren MH. The management of HCV-infected pregnant women. *Ann Hepatol.* 2010;9 Suppl:92–97.
10. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust.* 2009 May 4;190(9):489–92.
11. Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2011;55:1215–1221.
12. Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, Alavian SM. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNA+/HIVmothers: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283: 255–260.
13. Centers for Disease Control and Prevention, “Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease,” *Morbidity And Mortality Weekly Report*, vol. 47, no. RR19, pp. 1–39, 1998.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG educational bulletin. Viral hepatitis in pregnancy. Number 248, July 1998 (replaces No. 174, November 1992). *Int J Gynaecol Obstet.* 1998; 63(2):195–202.
15. Recommendations for reducing the risk of viral transmission during fertility treatment with the use of autologous gametes: a committee opinion. *Fertility and Sterility.* 2013. Vol. 99, No. 2: 340–346.
16. Oger P, Yazbeck C, Gervais A, et al. Adverse effects of hepatitis B virus on sperm motility and fertilization ability during IVF. *Reprod Biomed Online.* 2011 Aug;23(2):207–12.
17. Lam PM, Suen SH, Lao TT, et al. Hepatitis B infection and outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer treatment. *Fertil Steril.* 2010 Feb;93(2):480–5.
18. Hanafi NF, Abo Ali AH, Abo el kheir HF. ICSI outcome in women who have positive PCR result for hepatitis C virus. *Hum Reprod.* 2011 Jan;26(1):143–7.
19. Zhu Y, Ma M, Huang J, et al. Effects of Hepatitis C Virus Infection on Human Sperm Chromosomes. *Clin Lab.* 2016;62(3):373–9.
20. Ma M, Zhu Y, Wang D, Hou Z, et al. Research on the Vertical Transmission of Hepatitis C Gene from Father-to-child via Human Sperm. *Clin Lab.* 2016;62(1-2):1–6.
21. Garrido N, Gil-Salom M, Martinez-Jabaloyas JM, Meseguer M. First report of the absence of viral load in testicular sperm samples obtained from men with hepatitis C and HIV after washing and their subsequent use. *Fertil Steril.* 2009 Sep;92(3):1012–5.
22. Nesrine F, Saleh H. Hepatitis C virus (HCV) status in newborns born to HCV positive women performing intracytoplasmic sperm injection. *Afr Health Sci.* 2012 Mar;12(1):58–62.

Статья поступила в редакцию 20.07.17