

<u>VΔK [616.36-002+618.2/.3]-036</u>

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В И С ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ИСХОДЫ

Е.В. Шапошникова¹, О.О. Сапрутько²,

¹ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»,

²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона»

Шапошникова Екатерина Викторовна – e-mail: catrina@hotbox.ru

Цель исследования: изучить особенности течения беременности, родов, внутриутробного развития плода и новорожденных у беременных с хроническими вирусными гепатитами В и С. Материал и методы: проведен ретроспективный анализ 75 историй родов с хроническими вирусными гепатитами В и С и 76 (одна двойня) историй новорожденных. Определено: вирусные гепатиты В и С оказывают отрицательное влияние на течение беременности как первой, так и второй половины, вызывая угрозу прерывания беременности (13,3%), плацентарную недостаточность (25,3%), умеренную и тяжелую преэклампсию (33,3%). У каждой 3-й беременной (32%) наблюдаются изменения биохимических показателей крови (общего билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы) в сторону увеличения. Наличие изменений в маточно-плацентарном комплексе (хроническая гипоксия плода, ЗВРП плода I и II степени) приводят к осложненному течению раннего неонатального периода новорожденных (развитию церебральной ишемии I и II степени (60%), гипотрофии новорожденного (28%), ВАИ (24%)).

Ключевые слова: беременность, хронический гепатит В и С, внутриутробное состояние плода, новорожденного.

Aim: To study the impact of chronic hepatitis on pregnancies and intrauterine development. Material and methods: Retrospective descriptive case series of pregnancies, deliveries and newborns of 75 women with chronic hepatitis B and C. Results: 13,3% of pregnancies were complicated by miscarriages, 25,3% by placental insufficiency 33,3% by moderate or severe pre-eclapsia. One in three women had increased levels of total bilirubin, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase. 60% of newborns suffered first- or second-degree cerebral palsy, 28% neonatal hypotrophy and 24% intraamniotic infection.

Key words: pregnancy, chronic hepatitits B and C, intrauterine growth retardation, newborns.

Введение

Парентеральные вирусные гепатиты (ВГ) являются одной из наиболее важных проблем современной гепатологии и инфекционной патологии человека, так как по темпам прироста и масштабу распространенности на земном шаре они значительно превосходят заболеваемости другими инфекциями [1, 2]. Так, по данным ВОЗ ежегодно 3–4 миллиона человек инфицируются вирусом гепатита С, более 240 миллионов человек имеют хронические поражения печени, обусловленные вирусом гепатита В. Данные Роспотребнадзора свидетельствуют, что число инфицированных вирусом гепатита С в России достигает 1,1–2 миллиона человек [3, 4, 5].

По данным статистики Красноярского краевого Центра по профилактике и борьбе со СПИД показатели заболеваемости острыми ВГ в Красноярском крае имеют тенденцию к снижению (с 2008 года они снизились в 1,9 раза — с 11,7 до 6,57 на 100 тысяч населения в 2012 году). Заболеваемость хроническими вирусными гепатитами В (в 2010 году—11,06; в 2011—12,12; в 2012 году—12,65 на 100 тысяч населения) и С (50,90; 49,17 и 52,74 на 100 тысяч населения соответственно) в крае выше показателей по России (2011 год: хронический гепатит В—12,95; гепатит С—39,92 на 100 тысяч населения), что позволяет отнести регион к наиболее пораженным субъектам Российской Федерации [6].

Согласно данным Управления Роспотребнадзора в субъектах РФ в 2010 году наибольшие показатели заболеваемости хроническим гепатитом С зафиксированы в группах 30-39 лет (92,4 на 100 тысяч населения) и 20-29 лет (70,3 на 100 тысяч населения), что свидетельствует о заболевании лиц репродуктивного возраста. Частота выявления антител к гепатиту В и С у беременных колеблется от 1-2,5% в странах Западной Европы, США, Японии и Австралии до 10% и выше в некоторых странах Африки и Ближнего Востока. В регионах РФ с умеренной интенсивностью эпидемического процесса частота обнаружения anti-HCV среди беременных составляет 0,9% в 1997 году и 2,8% в 2002 году. Более высокая частота регистрируется среди беременных в группах риска, среди инфицированных вирусом иммунодефицита человека она составляет 17-54% [1].

По приказу № 572н от 1.11.2012 г. беременные тестируются на маркеры ВГ В и С (определение антител классов М, G к антигену вирусного гепатита В и вирусному гепатиту С в крови) трижды — в каждом триместре беременности [7]. Такой контроль за беременной позволяет выявить бессимптомное носительство вируса гепатита, но не исключает возможности дальнейшего инфицирования.

Исследованиями гепатологов установлено, что вирусные гепатиты В и С и беременность оказывают взаимно-



отягощающее влияние. Проявлениями этого влияния является высокий процент недонашивания — угроза прерывания беременности встречается в 2,5 раза чаще, чем у здоровых беременных; плацентарная недостаточность — признаки внутриутробной гипоксии плода и синдром задержки внутриутробного развития встречаются в 22—25%, создается угроза инфицирования [9, 10, 11, 12]. У большинства больных беременность не оказывает отрицательного влияния на течение заболевания и не представляет риска для матери. Течение хронического вирусного гепатита у беременных характеризуется, как правило, низкой активностью и редкостью обострений [1, 9, 10].

Все вышеизложенное ведет к увеличению числа беременных и рожениц среди женщин, страдающих ВГ, что представляет реальную угрозу не только для жизни и здоровья будущей матери, но и для ребенка, который может стать бессимптомным носителем инфекции, заболеть острым или хроническим гепатитом с исходом в цирроз и гепатоцеллюлярный рак.

Цель исследования: изучить особенности течения беременности, родов, внутриутробного развития плода и новорожденных у беременных с хроническими вирусными гепатитами В и С.

Материал и методы

Нами проведен ретроспективный анализ 75 историй родов с хроническими вирусными гепатитами В и С и 76 (одна двойня) историй новорожденных.

Изучали анамнез, общее состояние, данные объективного обследования органов и систем, консультаций инфекциониста, окулиста, терапевта и наружное акушерское исследование.

Лабораторное обследование включало традиционные общеклинические методы: общий анализ крови и мочи, пробы по Зимницкому и Нечипоренко, определение группы крови и резус-фактора (при необходимости титра антител), биохимический анализ крови (билирубин, аспартат аминотрансфераза (AcAT), аланин аминотрансфераза (AлAT), гамма-глутамилтранспептидаза, холестерин, щелочная фосфатаза, мочевина, общий белок и фракции, сахар, электролиты), бактериоскопическое исследование влагалищного секрета. Оценка системы гемостаза включала изучение сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного компонентов гемостаза, антикоагулянтного звена и фибринолитической активности.

Инструментальные методы исследования включали ультразвуковое исследование плода и фетометрию во II и III триместрах, допплерометрию (Sono Scape S6 Pro Basic, Китай). При проведении кардиотахографии использовался прибор Toitu MT-516 (Япония).

Для выявления экстрагенитальной патологии проводилась электрокардиография со стандартными отведениями, эхокардиография, ультразвуковое сканирование печени, почек, щитовидной железы, консультации смежных специалистов.

Оценка состояния новорожденного производилась в родовом зале в конце первой и пятой минут по шкале Апгар. Дальнейший клинический осмотр включал следующие показатели: степень доношенности ребенка, массу и длину тела новорожденных, окружность головы и грудной клетки.

В работе использовались методы сплошного статистического наблюдения, выкопировки данных, логистического анализа, ретроспективного анализа. Математическая и статистическая обработка данных выполнена с использованием критериев непараметрической статистики (χ^2 , U-критерий Манна-Уитни, Т-критерий Вилкоксона для малых выборок) с достоверностью различия значений при р \leqslant 0,05.

Результат и их обсуждение

Средний возраст беременных составил 25,1±3,72 года. Хронический вирусный гепатит В был диагностирован у 25 обследованных (33,3%), 49 женщин с хроническим вирусным гепатитом С (65,3%) и 1 женщины с вирусными гепатитами В и С (1,3%).

Данные оценки социального статуса выявили неблагополучие в исследуемой группе: безработные, исключая домохозяек, – 10 (13,3%); не замужем, исключая гражданский брак, – 8 (10,7%); большинство пациенток имели вредные привычки: табакокурение в 29 случаях (38,7%), алкогольная зависимость наблюдалась у 4 пациенток (5,3%), наркомания выявлена у 10 (13,3%) пациенток.

При анализе имеющейся экстрагенитальной патологии установлено, что более половины женщин группы (66,7%) в детстве были часто болеющими и перенесли по несколько детских инфекций. Наиболее частыми, у взятых нами на учет беременных были диагностированы заболевания сердечно-сосудистой системы (вегетососудистая дистония, гипертоническая болезнь) — 15,9%, заболевания органов пищеварения (хронический холецистит, гастрит) — 13,3%. У 18 женщин (24%) был выявлен гепатит А. При анализе информированности женщин о диагнозе вирусного гепатита В или С до беременности только 19 пациенток (25,3%) из всей исследуемой группы знали о существовании диагноза. Согласно данным ВОЗ в развитых странах лишь у 1/4—1/3 молодых женщин диагноз хронического ВГ устанавливается до беременности [4, 5].

Данные оценки репродуктивной функции свидетельствовали практически о равном соотношении перво- и повторнородящих — 45 (60%) и 30 (40%) соответственно. Обращает внимание, что среди первородящих первобеременных было всего 24 пациентки (53,3%), преобладало прерывание беременности путем самопроизвольного выкидыша — 13,7% или проведением медицинского аборта — 26,7%. Гинекологический анамнез отягощен у каждой второй пациентки, наиболее часто встречались: воспалительные заболевания органов малого таза — 18,6% случаев; инфекции, передаваемые половым путем, — 17,2%.

Особенности течения настоящей беременности свидетельствовали, что каждая вторая беременная не состояла на учете по беременности в женской консультации (33, или 44%). У пациенток исследуемой группы в большинстве случаев беременность протекала на фоне различных осложнений. Наиболее часто в ранние сроки встречались: угроза прерывания беременности – 17,2% случаев, ранний токсикоз – 21 беременная (28%), анемия беременных – 6 (8%) случаев. Неосложненное течение первой половины беременности наблюдалось у 32 женщин (42,7%). Фазы обострения вирусного гепатита в первой половине беременности не наблюдалось ни у одной пациентки.

Вторая половина беременности протекала на фоне угрозы прерывания беременности у 10 (13,3%) пациенток,



анемия наблюдалась в 38,7% (29 женщин) случаев, умеренная преэклампсия выявлена у 25 беременных (33,3%). Нарушения со стороны мать-плацента-плод (гемодинамические нарушения, задержка внутриутробного развития плода (ЗВРП)) диагностированы у 19 беременных (25,3%), многоводие – у 6 (8%) пациенток, маловодие – у 5 (6,7%). Диагноз «холестаз» был выставлен 2 женщинам – 2,7%, обострение ВГС с ухудшением общего состояния наблюдалось у 1 беременной – 1,3%. У 16 (21,3%) женщин течение второй половины беременности протекало без осложнений.

Данные серологического и биохимического исследования крови исследуемых женщин показали, что у 25 (33,3%) беременных был выявлен HbsAg, у 49 (65,3%) женщин обнаружены антитела к вирусному гепатиту С, у 1 женщины определены HbsAg и антитела к вирусному гепатиту С (1,3%).

Биохимическое исследование крови позволило выявить следующие отклонения: среднее значение общего белка составило 64,87±6,71 г/л; увеличение билирубина выявлено у 5 (6,7%) беременных (максимальное значение составило 65,7 мкмоль/л); увеличение АлАТ имело место у 2 (2,7%) женщин, максимально достигая значения 2 мкмоль/ч/л (N: до 0,68мкмоль/ч/л), АсАТ – у 3 (4%) женщин, максимально до 0,85 мкмоль/ч/л (N: до 0,45 мкмоль/ч/л); увеличение тимоловой пробы наблюдалось у 2 (2,7%) беременных, максимально до 7 ЕД (N: до 4 ЕД), щелочная фосфатаза была увеличена у 12 (16%) человек. Изменений показателей коагулограммы не выявлено ни у одной пациентки.

Для сравнения показателей биохимического скрининга у пациенток исследуемой группы с показателями при физиологически протекающей беременности была набрана группа практически здоровых женщин с неосложненным течением гестационого процесса (n=21) (таблица 1). При анализе полученных данных в группе исследования выявлены достоверные отличия средних показателей количества билирубина – 18,83±3,64 мкмоль/л и АлАТ – 0,64±0,12 мкмоль/ч/л в сторону увеличения по сравнению с показателями при физиологически протекающей беременности (p<0,05). Средние показатели оставались в пределах нормативных значений.

ТАБЛИЦА 1. Показатели биохимического скрининга у беременны с хроническим ВГ В и С

e xpona recitam Dr D a e						
Показатели	Группа исследования (n=75), M±m	Физиологич. беременность (n=21), M±m				
Общий белок, г/л	64,87 ± 6,71	62,24 ± 5,62				
Билирубин, мкмоль/л	18,83±3,64*	10,45±2,26				
АсАТ, мкмоль/ч/л	0,43±0,19	0,28±0,14				
АлАТ, мкмоль/ч/л	0,64±0,12*	0,33±0,06				
Тимоловая проба, ЕД	0,93±0,01	0,84±0,05				

Примечания: М — среднее арифметическое, т — стандартная ошибка. Степень достоверности различий показателей исследуемой группы по сравнению с показателями при физиологической беременности: *- p<0,05.

При изучении параметров мониторного наблюдения внутриутробного состояния плода было отмечено, что при проведении кардиотокографии нормальный тип КТГ наблюдался у 90,7% пациенток – значение базального

ритма было в пределах нормы (120–160 уд./мин) и составило в среднем 137,4±8,75 уд./мин.

Гестационный возраст к моменту родоразрешения составил $39,4\pm1,2$ недели. Преждевременные роды имели место у 4 (5,3%) пациенток; переношенная беременность встречалась 1,3% случаев. Роды в срок регистрировались у 70 (93,3%) женщин.

Большинство женщин были родоразрешены через естественные родовые пути – 64 (85,3%), операция кесарева сечения была выполнена у 11 (14,7%) пациенток, среди которых поровну встречались плановые (крупный плод, рубец на матке, тазовое предлежание плода) и экстренные (аномалии развития родовой деятельности, клиническое несоответствие, ПОНРП на фоне преэклампсии) показатели.

Изменения последа (свидетельствующие о наличии хронической плацентарной недостаточности во время беременности) в виде петрификатов, кальцинатов, очагов обезыствления были выявлены в 42,7% случаев, добавочные дольки наблюдались у 5 (6,7%) пациенток. Явления плацентита диагностированы в 14,7%.

Особенности исхода родов для плода и течение раннего неонатального периода проанализированы у 75 новорожденных (новорожденный от матери с хроническим гепатитом В и С исключен из выборки), родившихся от пациенток исследуемой группы. Среднее значение массы рожденных детей составило 3,125±552,7 г, 6 (8%) новорожденных родились с массой более 4000 г, 5 (6,7%) новорожденных — с массой менее 2500 г.

Диагноз ЗВРП I степени выставлен у 13 новорожденных (17,3%), ЗВРП II степени – у 6 новорожденных (8%), ЗВРП III степени – у 2 новорожденных (2,7%).

Все новорожденные при рождении и на 5-й день жизни были обследованы биохимически и иммуносерологически на наличие антител к ВГ С, HBsAg и другие маркеры вирусной инфекции. При исследовании было выявлено: HBsAg обнаружен у 5 новорожденных (6,7%), а/т к ВГС выявлено у 38 новорожденных (50,7%), а/т только к сердцевидному белку (сог) — у 3 новорожденных (4%), а/т только к неструктурным белкам (NS) — у 3 новорожденных (4%). У 27 новорожденных (36%) в крови не было обнаружено ни HBsAg, ни а/т к гепатиту С.

Среди осложнений раннего неонатального периода преобладала хроническая гипоксия плода – 47 новорожденных (62,7%), никотиновая интоксикация выявлена у 21 новорожденного (28%), наркотическая интоксикация наблюдалась у 5 новорожденных (6,7%), из них у 1 новорожденного выставлен диагноз «синдром абстиненции», церебральная ишемия I степени выставлена у 24 новорожденных (32%), II степени – у 21 новорожденного (28%), геморрагический синдром наблюдался у 1 новорожденного (1,3%). Врожденные пороки развития плода (аневризма МПП, ДМПП, ложный копчиковый ход, шестипалость, дисплазия тазобедренного сустава) выявлены в 8 случаях (10,7%). ВАИ имела место у 18 новорожденных (24%). При сравнительном анализе состояния новорожденных, рожденных от матерей с хроническим ВГВ и хроническим ВГС, достоверных различий не выявлено, что свидетельствует о негативном влиянии вирусной инфекции на состояние плода/новорожденного (таблица 2).



ТАБЛИЦА 2. Оценка состояние здоровья новорожденных от матерей с хроническим вирусным гепатитом В и С

	Диагноз матери							
Клинические проявления		Хронический вирусный гепа- тит В (n=25)		Хронический вирусный гепатит С (n=49)		Критерии достоверности		
	абс	%	абс	%	$\chi^2 =$	P=		
Новорожденные с неосложненным периодом адаптации	7	28	18	36,7	0,565	p>0,05		
Анемия новорожденного I ст.	1	4	2	4,1	0,000	p>0,05		
Хроническая гипоксия	18	72	29	59,1	1,173	p>0,05		
Задержка внутриутробного развития								
I степени	4	16	9	18,4	0,064	p>0,05		
II степени	3	12	3	12,3	0,768	p>0,05		
III степени	-	-	2	8,2	1,049	p>0,05		
Никотиновая интоксикация	2	8	19	38,8	7,714	p<0,05		
Наркотическая интоксикация	-	-	5	10,2	2,736	p>0,05		
Церебральная ишемия								
I степени	7	28	17	34,7	0,338	p>0,05		
II степени	8	32	13	26,5	0,244	p>0,05		
Внутриамниотическая инфекция (ВАИ)	8	32	10	20,4	1,208	p>0,05		

Домой выписаны 43 новорожденных (56,6%), 30 новорожденных (39,5%) переведены в детские отделения, 2 новорожденных направлены в РКЦ. 74 (98,7%) родильницы были выписаны домой на 5-е или 8-е сутки послеродового периода в зависимости от пути родоразрешения, 1 пациентка после родов переведена в инфекционное отделение многопрофильной больницы с диагнозом «обострение хронического гепатита С». 5 женщин (6,7%) отказались от рожденных детей.

Выводы

- **1.** Тестирование на маркеры вирусного гепатита В и С трижды (в каждом триместре беременности) является рутинным методом обследования, позволяющим выявить бессимптомное носительство вируса гепатита, но не исключающим возможности дальнейшего инфицирования.
- 2. Вирусные гепатиты В и С оказывают отрицательное влияние на течение беременности как первой, так и второй половины, вызывая угрозу прерывания беременности (13,3%), плацентарную недостаточность (25,3%), умеренную и тяжелую преэклампсию (33,3%). У каждой 3-й беременной (32%) наблюдаются изменения биохимических показателей крови (общего билирубина, аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, тимоловой пробы) в сторону увеличения.
- **3.** Наличие изменений в маточно-плацентарном комплексе (хроническая гипоксия плода, ЗВРП плода I и II степени) приводит к осложненному течению раннего неонатального периода новорожденных (развитию церебральной ишемии I и II степени (60%), гипотрофии новорожденного (28%), ВАИ (24%)).

4. Основываясь на наших данных и данных литературы, достоверно можно утверждать, что трансплацентарная передача ВГ В и антител ВГ С существует, так как, согласно полученным данным, у 6,7% новорожденных выявлен HBsAg, у 58,7% обнаружены антитела к ВГ С. В 36% случаев HBsAg и антитела к ВГ С не были обнаружены. Однако для решения вопроса о возможном инфицировании ребенка необходимо повторное лабораторное исследование крови на наличие вирусных антител и РНК/ДНК в 1-, 3-, 6-, 12-, 18- месяцев беременности.

Λ ИТЕРАТУРА

1. Власова О.Н. Сложный вопрос гепатологии – вирусный гепатит и беременность. Гастроентерологія. 2013. № 4. С. 89-94.

Vlasova O.N. Slozhnyi vopros gepatologii – virysnyi gepatit i beremennost´. Gastroenterologiya. 2013. № 4. S. 89-94.

2.Жданов К.Б., Лобзин Ю.В., Гусев Д.А., Козлов К.В. Вирусные гепатиты. СПб.: Фолиант, 2011. 308 с.

Zhdanov K.B., Lobzin U.V., Gysev D.A., Kozlov K.V. Virysnye gepatiti. SPb.: Foliant, 2011. 308 s.

3.Барамзина С.В. Хроническая НСV-инфекция: эпидемическая и эпидемиологическая характеристика заболевания в разных возрастных группах за 14-летний период наблюдения. Медицинский альманах. 2014. № 1 (31). С. 34-37.

Baramzina S.V. Hronicheskaya HCV-infekziya: epidemicheskaya i epidemiologicheskaya harakteristika zabolevaniya v raznih vozrastnih gryppah za 14-letnii period nabludeniya. Medicinskii al'manah. 2014. Nº 1 (31). S. 34-37.

4. ВОЗ. Гепатит С. Информационный бюллетень ВОЗ. Женева: ВОЗ, 2013. № 164

VOZ. Gepatit C. Informacionnyi byulleten' VOZ. Zheneva: VOZ, 2013. № 164. **5.** ВОЗ. Гепатит В. Информационный бюллетень ВОЗ. Женева: ВОЗ, 2013. № 204.

VOZ. Gepatit B. Informacionnyi byulleten' VOZ. Zheneva: VOZ, 2013. № 204.

6. Постановление правительства Красноярского края № 223-п от 30.04.13 «Об утверждении программы «Развитие здравоохранения Красноярского края на 2013–2020 годы». Наш Красноярский Край. 2013. № 89/583. С. 12-13.

Postanovlenie pravitel'stva Krasnoyarskogo kraya № 223-п ot 30.04.13 «Ob ytvershdenii programmi «Razvitie zdravoohranenia Развитие здравоохранения Krasnoyarskogo kraya na 2013–2020 godi». Nash Krasnoyarskii krai. 2013. № 89/583 \$ 12.13

7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1.11.2012. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».

Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 1.11.2012. № 572n «Ob ytverzhdenii Poriydka okazaniya medizinskoi pomochi po profily akysherstvo i ginecologiya (za isklycheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nih reprodyktivnih tehnologii)».

8. Талли Н.Д., Исаков В.А., Сигал А., Уэлтман М.Д. Гастроентерология и гепатология. Клинический справочник. Практическая медицина. 2012. 565 с.

Talli N.D., Isakov V.A., Sigal A.. Ueltman M.D. Gastroenterologiya i gepatologiya. Klinicheskii spravochnik. Prakticheskay medizina. 2012. 565 s.

- **9.** Apuzzio J., Block J.M., Cullison S.et al. Chronic Hepatitis B in Pregnancy. A Workshop Consensus Statement on Screening, Evaluation, and Management, Part 1. The Female Patient. 2012. Vol. 37. P. 22-29.
- **10.** Apuzzio J., Block J.M., Cullison S.et al. Chronic Hepatitis B in Pregnancy. A Workshop Consensus Statement on Screening, Evaluation, and Management, Part 2. The Female Patient. 2012. Vol. 37. P. 32-35.
- **11.** Reddick K.L.B., Jhaveri R., Gandhi M. et al. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis. J. Viral. Hepat. 2011. Vol. 18. Issue 7. P. 394-398.
- **12.** Cottrell E.B., Chou R., Wasson N. et al. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann. Intern. Med. 2013. Vol. 158 (2). P. 109-113.