
ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ С И БЕРЕМЕННОСТЬ

М.А. Белополюская

КИБ им. С.П. Боткина
Миргородская ул., 3, Санкт-Петербург, Россия, 191163

На основании имеющихся литературных и собственных данных о вертикальной передаче ВГС, особенностях течения беременности на фоне ХВГС и течения гепатита С на фоне беременности разработаны рекомендации по ведению беременных с ХВГС.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, беременность, вертикальная передача.

Актуальность проблемы. В настоящее время, по оценкам специалистов, около 3% населения земного шара заражено ВГС. На его долю приходится около 20% регистрируемых случаев острого и 70% случаев хронического гепатита. Распространенность ВГС инфекции у беременных в Европе колеблется от 1 до 2,5% [1]. Частота выявления антител к ВГС у беременных в России в 2002 г. – 2,8% [2].

Скрининг во время беременности. В нашей стране определение антител к ВГС входит в план обязательного обследования всех беременных, в то время как в Европе и США обследование проводится только беременным из групп риска. Сторонники исключения обследования на ВГС всех беременных приводят следующие аргументы:

- во время беременности противовирусная терапия противопоказана;
- не существует специфической профилактики перинатального инфицирования;
- наличие ХВГС не оказывает существенного влияния на тактику ведения беременности и родов.

Однако в пользу обследования также есть свои доводы:

- у 60% беременных ВГС впервые диагностируется во время беременности;
- возможность проведения специфического лечения после родов;
- целесообразность обследования и наблюдения детей, рожденных от матерей с ХВГС;
- профилактика полового пути передачи в дискордантных семьях.

Вертикальная передача. Частота вертикальной передачи ВГС колеблется по данным разных авторов от 3 до 10% [3]. Такой разброс связан с небольшим размером большинства исследований и различиями в распределении факторов риска. Наиболее точные оценки получаются в больших про-

спективных исследованиях. Так риск вертикальной передачи составлял 7,1% (95% ДИ 5,8–8,6) в итальянском многоцентровом исследовании из 1372 пар «мать–ребенок» [4] и 6,2% (95% ДИ 5,0–7,5) в EPHN (European Pediatric HCV Network) анализе 1479 пар «мать–ребенок» 4,5% (95% ДИ 3,5–5,7), при исключении детей, у которых после года произошла серореверсия и ПЦР стал стойко отрицательным) [5]. В настоящее время считается, что риск вертикальной передачи ВГС составляет от 3 до 7%.

Факторы риска перинатального инфицирования ВГС.

Ко-инфекция ВИЧ. Различными исследованиями подтверждено, что ко-инфекция ВИЧ в 2–3 раза увеличивает частоту перинатального инфицирования [6; 7]. Однако этот риск может быть существенно снижен назначением ВААРТ во время беременности [8].

Вирусная нагрузка. Количество вируса в крови матери влияет на частоту перинатального инфицирования. Так, у женщин с неопределяемой вирусной нагрузкой риск вертикальной передачи ВГС очень низок. Высокая вирусная нагрузка, наоборот, увеличивает риск инфицирования плода [7–11]. Тем не менее, нельзя определить порог вирусной нагрузки, выше которого всегда происходит передача вируса, или, наоборот, ниже которого передача вируса заведомо не происходит [12]. Кроме того, недостаточно изучено как меняется вирусная нагрузка в зависимости от срока беременности. Есть работы, указывающие, что вирусная нагрузка повышается в III триместре беременности, но в других работах есть сведения о снижении уровня виремии в III триместре, вплоть до неопределяемого уровня. В проведенном нами исследовании в I триместре беременности положительные результаты ПЦР отмечались у 37% беременных, в то время как в третьем – только у 19% [13].

Употребление наркотиков матерью. Результаты исследований противоречивы. Имеются работы, в которых сообщается, что употребление наркотиков матерью может увеличивать риск перинатальной передачи ВГС [4], однако это не подтверждается в других исследованиях, включая исследования EPHN [5].

Срок гестации. Работ, анализирующих сроки родоразрешения беременных с ХВГС немного. В имеющихся работах не было выявлено взаимосвязи между сроком беременности и риском перинатального инфицирования [4; 14]. В анализе, проведенном EPHN, не выявлено существенных различий в частоте инфицирования у доношенных и недоношенных детей от матерей, инфицированных только ВГС [5].

Пол плода. Риск вертикальной передачи ВГС зависит от пола ребенка. Частота инфицирования девочек в 2 раза выше, чем мальчиков [5]. Этот вывод совпадает с исследованиями, отмечающими подобный эффект в передаче ВИЧ-инфекции от матери к ребенку. Вероятно, имеются биологические половые различия в восприимчивости и ответе на инфекцию. Однако этот вопрос еще недостаточно изучен.

Способ родоразрешения. Теоретически, уменьшение контакта между кровью и генитальными секретами матери и ребенком может снижать риск вертикальной передачи ВГС. Однако в ретроспективном EPHN анализе было показано отсутствие защитного эффекта от кесарева сечения у женщин с моно ВГС инфекцией, хотя он отмечен у женщин с ко-инфекцией ВИЧ [15]. В связи с этим, наличие ВГС у матери не является показанием для кесарева сечения. При отсутствии других показаний для кесарева сечения рекомендуется родоразрешение через естественные родовые пути.

Другие акушерские процедуры. Процедуры, увеличивающие контакт между кровью матери и кровью плода могут быть связаны с более высоким риском вертикальной передачи ВГС. Имеется мало данных о том, насколько опасна процедура амниоцентеза в плане увеличения риска передачи инфекции. РНК вируса может, хотя и редко, обнаруживаться в амниотической жидкости [16]. Амниоцентез считается вероятным объяснением в случае заражения ВГС одного из диамниотических близнецов, где осуществлялся прокол амниотического мешка только одного плода [17]. Хотя существенный риск вертикальной передачи ВГС, связанный с амниоцентезом, отсутствует, женщине должно быть сообщено, что исследования по данному вопросу ограничены [18]. Значительное (в 3 раза) увеличение риска вертикальной передачи при применении акушерских щипцов наблюдалось в исследовании типа случай-контроль из 51 инфицированных и 110 неинфицированных детей [19].

Грудное вскармливание. До настоящего времени много вопросов вызывает возможность и целесообразность грудного вскармливания при ХВГС. В некоторых работах было показано, что в грудном молоке ВГС может обнаруживаться в небольшом количестве [20; 21], хотя в других исследованиях это не подтверждалось [14; 22]. Более высокие уровни РНК ВГС могут присутствовать в молоке у женщин, перенесших острый ВГС во время беременности или имеющих высокую вирусную нагрузку в крови [20], когда грудное вскармливание было признано вероятным путем инфицирования плода. В других исследованиях не наблюдалось никакой связи между типом кормления и степенью риска инфицирования плода [7; 12; 14]. В итальянском многоцентровом исследовании вероятность инфицирования ребенка при грудном вскармливании составила 0,95 (95% ДИ 0,58–1,40, $P = 0,74$), а в исследовании, проведенном в Великобритании и Ирландии 1,52 (95% ДИ 0,35–5,12, $P = 0,5$) [23]. Проведенное EPHN проспективное исследование также показало отсутствие риска заражения при грудном вскармливании среди женщин только с ВГС-инфекцией (0,92, 95% ДИ 0,5–1,7, $P = 0,8$) [5]. Не следует забывать о том, что наличие трещин в сосках матери и примесь крови в грудном молоке может увеличивать риск заражения ребенка. Таким образом, отказ от грудного вскармливания может быть рекомендован только в случае острой ВГС-инфекции у матери во время беременности или обна-

ружения РНК ВГС в молоке. Нет необходимости обследовать молоко всех женщин с ХВГС, так как риск заражения при грудном вскармливании очень низкий, но это обследование может быть предложено женщинам с высокой вирусной нагрузкой или при развитии ОВГС во время беременности.

Влияние ВГС на течение беременности. Наличие ХВГС у женщины обычно не оказывает существенного влияния на течение беременности. Имеются работы, указывающие на более вероятное развитие сахарного диабета беременных у ВГС-инфицированных женщин по сравнению с ВГС-негативными (OR, 1,53; 95% ДИ 0,85–2,27), однако эта тенденция значительно больше выражена у женщин с избыточной прибавкой веса во время беременности (OR, 2,51; 95% ДИ 1,04–6,03), в то время как у женщин с недостаточной или адекватной прибавкой в весе она не наблюдалась (OR, 0,89; 95% ДИ 0,28–2,80 и OR, 1,14; 95% ДИ 0,38–3,39, соответственно). Отмечена связь между ВГС и преждевременным разрывом плодного пузыря (OR, 1,66; 95% ДИ 0,93–2,96) [24]. Выявлено, что наличие ВГС у матери чаще связано с рождением детей с низким весом (OR, 2,17; 95% ДИ, 1,24–3,80), малым гестационным возрастом (OR, 1,46; 95% ДИ, 1,00–2,13) и нуждающихся в искусственной вентиляции легких (OR, 2,37; 95% ДИ, 1,46–3,85) [24]. Однако существуют определенные сложности в оценке влияния именно наличия ВГС у матери, так как необходимо исключить воздействие других факторов, например, употребления наркотиков.

По нашим данным у беременных с ХВГС чаще встречалась угроза прерывания беременности [13]. Частота возникновения осложнений беременности достоверно выше при повышении уровня цитолитической активности, поэтому определение уровня АЛТ во время беременности может служить одним из критериев, позволяющих прогнозировать угрозу прерывания беременности.

Влияние беременности на течение ВГС. Беременность в целом не оказывает существенного влияния на течение ХВГС. В третьем триместре обычно наблюдается существенное уменьшение активности цитолитических ферментов, вплоть до полной нормализации уровня АЛТ, однако после родов может наблюдаться существенный подъем АЛТ [25; 26]. По нашим данным, у 36% женщин с ХВГС после родов наблюдался подъем АЛТ, причем примерно у половины из них в конце 1-го месяца после родов уровень АЛТ превышал 100 Ед/л.

По данным некоторых авторов во время беременности уровни АЛТ в сыворотке крови снижаются во втором и третьем триместрах [26]. Уровень АЛТ в третьем триместре был существенно ниже, чем до беременности ($p = 0,0001$). При этом уровень РНК ВГС в третьем триместре был существенно выше, чем до беременности ($p = 0,01$).

Существует мнение, что мониторинг трансаминаз во время беременности у ВГС-положительных матерей не является необходимым, и тестирова-

ние ферментов печени в начале беременности является достаточным. Однако, по нашему мнению, учитывая тот факт, что подъем АЛТ в первом и втором триместрах может служить одним из маркеров возникновения угрозы прерывания беременности, а в третьем триместре исследование уровня цитолиза необходимо раннего обнаружения гепатоза беременных, контроль АЛТ должен проводиться хотя бы три раза за беременность.

Определение вирусной нагрузки во время беременности не является необходимым. Количественный анализ ПЦР является дорогостоящим, а результат не оказывает существенного влияния на тактику ведения беременности. Мы считаем, что достаточно однократного качественного определения ПЦР, который имеет смысл делать ближе к концу беременности (обычно на 35–36 неделе) для уточнения возможности инфицирования плода и определения тактики дальнейшего ведения роженицы и новорожденного.

Маркеры ВГС у новорожденных. У всех новорожденных от матерей с ХВГС в сыворотке крови обнаруживаются материнские антитела (анти-ВГС), которые свободно проникают через плаценту. У неинфицированных детей антитела исчезают в течение первого года жизни, хотя в редких случаях они могут обнаруживаться до полутора лет [12; 27]. У большинства (около 90%) инфицированных детей вирус гепатита С начинает обнаруживаться в сыворотке крови в возрасте 1–3 месяцев (что свидетельствует в пользу преимущественного инфицирования в период родов) и, как правило, сопровождается стойким выявлением анти-ВГС в последующие годы. Описаны наблюдения транзиторной виремии у новорожденных. В частности, в проведенном в Израиле исследовании у 5 из 23 (22%) новорожденных от матерей с хроническим ВГС РНК вируса была обнаружена в сыворотке крови на вторые сутки после рождения, но во всех случаях виремия перестала определяться в 6-месячном возрасте с последующим исчезновением и анти-ВГС [28]. Возможности транзиторного инфицирования и элиминации ВГС у новорожденных, а также роль материнских антител в предотвращении или элиминации инфекции требуют дальнейшего изучения.

Выводы:

1. В целом, ХВГС не оказывает существенного влияния на течение и исход беременности, хотя имеются немногочисленные данные о более высокой частоте преждевременных родов, рождении детей с более низким весом и микроцефалией.
2. Риск вертикальной передачи ВГС низкий, но может увеличиваться при ко-инфекция ВИЧ и высокой вирусной нагрузке.
3. Способ родоразрешения, грудное вскармливание, генотип не влияют на частоту перинатального инфицирования ВГС.
4. В настоящее время нет четких рекомендаций по лечению ВГС на фоне беременности и эффективных мероприятий по снижению частоты пе-

ринатального инфицирования, однако можно рекомендовать контроль АЛТ по крайней мере один раз за триместр, а также качественный ПЦР в конце беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. – Stockholm, 2010.
2. Ершова О.Н., Шахгильдян И.В., Кузин С.Н. и др. Характеристика активности перинатальной передачи вируса гепатита С // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2005. – № 1. – С. 39–41.
3. Berkley E., Leslie K., Arora S. et al. Chronic hepatitis C in pregnancy // Obst Gynecol. – 2008. – V. 112. – P. 304–310.
4. Indolfi G., Moriondo M., Galli L. et al. Mother-to-infant transmission of multiple blood-borne viral infections from multi-infected mothers // J. Med. Virol. – 2007. – V. 79. – P. 743–747.
5. Pembrey L., Newell M.L., Tovo P.A. European Paediatric HCV Network. Age-related lymphocyte and neutrophil levels in children of hepatitis C-infected women // Pediatr Infect Dis J. – 2008. – V. 27.
6. Pembrey L., Newell M.-L., Tovo P.A. European Paediatric HCV Network. Antenatal hepatitis C virus screening and management of infected women and their children: policies in Europe // Eur J. Pediatr. – 1999. – V. 158. – P. 842–846.
7. Zanetti A.R., Tanzi E., Semprini A.E. Hepatitis C in Pregnancy and Mother-to-Infant Transmission of HCV // Persp in Med Virol. – 2006. – V. 13. – P. 153–171.
8. Lombay B.J.R., Gasztonyi B., Szalay F. Clinical Aspects of Hepatitis C Virus Infection in Women of Child-Bearing // Age Hung Med J. – 2008. – V. 2(3). – P. 343–349.
9. Shebl F.M., El-Kamary S.S., Saleh D.A. et al. Prospective cohort study of mother-to-infant infection and clearance of hepatitis C in rural Egyptian villages. // J. Med. Virol. – 2009. – V. 81. – P. 1024–1031.
10. Seme K., Vrhovac M., Močilnik T. et al. Hepatitis C virus genotypes in 1,504 patients in Slovenia, 1993–2007 // J. Med. Virol. – 2009. – V. 81. – P. 634–639.
11. Ohto H., Ishii T., Kitazawa J. et al. Transfusion Complication: Declining hepatitis C virus (HCV) prevalence in pregnant women: impact of anti-HCV screening of donated blood // Transfusion. – 2010. – V. 50. – P. 693–700.
12. Indolfi G., Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection // J. Med. Virol. – 2009. – V. 81. – P. 836–843.
13. Белопольская М.А., Каменцева А.Н. Вирусный гепатит у женщин репродуктивного возраста // Инфекционные болезни: Альманах. – СПб., 2006–2007.
14. Valladares G., Sjogren M., Chacaltana A. The management of HCV-infected pregnant women Ann Hepatol. – 2010. – V. 9. – P. 92–97.
15. Pembrey L., Tovo P.-A., Newell M.-L. European Paediatric HCV Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus // Obstet Gynaecol. – 2001. – V. 108. – P. 371–377.
16. Delamare C., Carbonne B., Heim N. et al. Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid: a prospective study // Hepatol. – 1999. – V. 31. – P. 416–420.
17. Airoidi J., Berghella V. Hepatitis C and pregnancy // Obstet Gynecol Surv. – 2006. – V. 61. – № 10.

18. Savasi V., Parrilla B., Fiore S. *et al.* Amniocentesis in women infected with Hepatitis C virus // SGI Annual Scientific meeting. – 2009.
19. Pembrey L., Newell M.-L., Tovo P.-A. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network // *Hepatology*. – 2005. – V. 43. – P. 515–525.
20. Hayashida A., Inaba N., Oshima K. *et al.* Re-evaluation of the true rate of hepatitis C virus mother-to-child transmission and its novel risk factors based on our two prospective studies // *J. Obstet Gynaecol Res.* – 2007. – V. 33. – P. 417–422.
21. Hsu C.S., Liu C.J., Liu C.H. *et al.* High hepatitis C viral load is associated with insulin resistance in patients with chronic hepatitis C // *Liver Intern.* – 2008. – V. 28. – P. 271–277.
22. Polywka S., Pembrey L., Tovo P.A. *et al.* Accuracy of HCV-RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired HCV infection // *J. Med. Virol.* – 2006. – V. 78. – P. 305–310.
23. Gibb D.M., Goodall R.L., Dunn D.T. *et al.* Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission // *Lancet*. – 2000. – V. 356. – P. 904–907.
24. Pergam S.A., Wang C.C., Gardella C.M. *et al.* Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003–2005 Washington state birth cohort // *Obstet Gynecol.* – 2008. – V. 199 (1).
25. Seisdedos T., Diraz A., Bleda M.J. *et al.* Prevalence of maternal hepatitis C infection according to HIV serostatus in six Spanish regions (2003–2006) // *Eur J. Public Health*. – 2010.
26. Paternoster D.M., Belligoli A., Ngaradoumbe N.K. *et al.* Endogenous interferon-alpha level is increased in hepatitis C virus (HCV)-positive pregnant women // *J. Clin Gastroenterol.* – 2008. – V. 42 (2).
27. Karnsakul W., Alford M.K., Schwarz K.B. Managing pediatric hepatitis C: current and emerging treatment options // *Ther Clin Risk Manag.* – 2009. – V. 5. – P. 651–660.
28. Ketzinel-Gilad M., Colonder S.L., Hadary R. *et al.* Transient transmission of hepatitis C virus from mothers to newborns // *Eur. J. Microbiol. Infect. Dis.* – 2000. – V. 19. – P. 267–274.

VIRAL HEPATITIS C AND PREGNANCY

M.A. Belopolskaya

Botkin KIH

Mirgorodskaya Str., 3, Saint-Petersburg, Russia, 191163

Based on the literature and our research about effect of pregnancy on HCV, effect of HCV on the course of pregnancy and vertical transmission of HCV recommendations for treatment of pregnant women with HCV are given.

Keywords: viral hepatitis C, pregnancy, vertical transmission.