

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ HBsAg ДЛЯ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА В У ЖЕНЩИН ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ПОСЛЕ РОДОВ

М.А. Белопольская, Т.В. Волокобинская, С.Л. Фирсов, А.А. Яковлев
Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург

Using the quantitative determination of HBsAg to predict the course of chronic hepatitis B in women during pregnancy and after childbirth

M.A. Belopolskaya, T.V. Volokobinskaya, S.L. Firsov, A.A. Yakovlev
Clinical Infectious Diseases Hospital named by S.P. Botkin, Saint-Petersburg

Резюме. В статье представлены результаты обследования беременных с хроническим вирусным гепатитом В, наблюдавшихся в поликлиническом отделении Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина в 2012 г. В результате проведенного исследования было показано, что во время беременности у женщин с ХГВ могут отмечаться значительные колебания вирусной нагрузки, как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. Было показано, что количество HBsAg является более стабильным показателем, чем вирусная нагрузка. Во время беременности редко отмечаются существенные колебания уровня HBsAg. Отмечена зависимость частоты возникновения обострений ХГВ после родов в зависимости от уровня HBsAg. У женщин с высоким уровнем HBsAg частота обострений ХГВ после родов достоверно выше, чем у женщин с низким уровнем HBsAg.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, беременность, HBsAg.

Введение

Проблема хронического вирусного гепатита В (ХГВ) остается одной из самых актуальных проблем современной гепатологии. В мире насчитывается около 400 млн человек, инфицированных вирусом гепатита В (ВГВ) [1]. Почти половина из них приобрели его вертикальным путем передачи или в раннем детстве, особенно в странах с высокой или средней степенью инфицированности населения ВГВ [2]. Это связано с высокой превалентностью ХГВ у женщин детородного возраста в этих странах и реализацией риска передачи инфекции от этих женщин их новорожденным детям.

В Санкт-Петербурге хронические вирусные гепатиты (ХВГ) встречаются у 3% населения, причем ХГВ составляет 27,3% от общего числа пациентов с ХВГ [3].

Определение поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), или «австралийского антигена», используется для диагностики вирусного гепатита В более четырех десятилетий, с момента его открытия Барухом Бламбергом в 1964 г. До сегод-

Abstract. This study is based on the investigation of 31 HBV-infected women, which have observed at Botkin Infectious Hospital in 2012. Considerable variations of viral load in the course of pregnancy have been observed in the HBV cohort. In the course of pregnancy the HBsAg level does not vary too much. A high HBsAg level in the HBV cohort can be used as a predictive factor of exacerbation after delivery.

Key words: chronic viral hepatitis B, pregnancy, HBsAg.

нящего дня определение HBsAg остается главным диагностическим тестом для выявления больных вирусным гепатитом В, как в острой, так и в хронической форме. Однако в большинстве случаев при обследовании пациентов применяют качественное определение HBsAg. В последние несколько лет существенно вырос интерес исследователей к количественному определению HBsAg в крови у пациентов с ХГВ. Поверхностный антиген появляется уже в инкубационном периоде, обычно через 2–3 недели после инфицирования. В дальнейшем концентрация HBsAg нарастает вместе с подъемом активности АлАТ. Большинство имеющихся работ посвящено определению количества HBsAg на фоне противовирусной терапии. Действительно, существенное снижение уровня HBsAg на фоне назначения противовирусных препаратов является прогностически благоприятным признаком в плане достижения стойкой ремиссии заболевания, в ряде случаев возможно даже полное исчезновение HBsAg и появление антител к HBsAg (сероконверсия по HBsAg). Описано спонтанное исчезновение

HBsAg в основном у молодых пациентов, однако частота его очень низкая (обычно не превышает 2,5–3%). Применение в лечении ХГВ препаратов интерферона позволяет достоверно увеличить частоту сероконверсии по HBsAg от 0,72% (контроль) до 2,25% в год у европейских пациентов и от 0,07% до 0,43% в год среди пациентов из Азии [4].

В настоящее время очевидно, что дальнейшие исследования количественного содержания HBsAg у пациентов с ХГВ, как фактора, отражающего количество ковалентно-замкнутой циркулярной ДНК (сccDNA) могут помочь как в изучении естественного течения гепатита В, так и в оценке эффективности противовирусной терапии.

Известно, что HBsAg может находиться в крови больного ХГВ как в составе полноценных вирусов, так и в виде свободно циркулирующих сферических или нитчатых частиц, причем количество последних может превышать количество полноценных вирусов в сотни и тысячи (от 10^2 до 10^5) раз [5].

Пути продукции HBsAg при ХГВ показаны на рисунке 1.

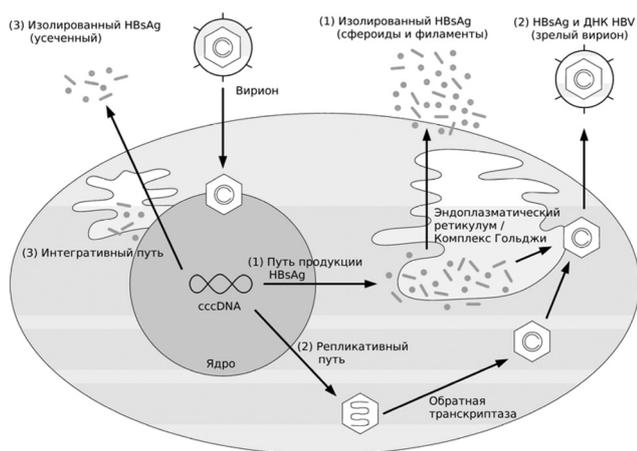


Рис. 1. Пути продукции HBsAg при ХГВ (по материалам Y. Liaw [6])

Было показано, что уровень HBsAg в сыворотке крови больного ХГВ коррелирует с уровнем сccDNA вируса в ядрах клеток печени, которая, в свою очередь, является специфическим маркером инфицированных печеночных клеток. Хотя уровень сccDNA в клетках печени является наиболее точным показателем количества инфицированных гепатоцитов, определение этого показателя доступно только в специализированных научно-исследовательских центрах, в то время как для количественного определения HBsAg достаточно ресурсов обычной вирусологической лаборатории.

Количественное определение ДНК вируса гепатита В в настоящее время является частью стандартного обследования больных с ХГВ. Определе-

ние вирусной нагрузки необходимо для принятия решения о назначении противовирусной терапии. Количественное определение HBsAg как отражение количества сccDNA предоставляет дополнительную информацию для определения стадии инфекции и может быть использовано для оценки прогноза эффективности терапии.

В настоящее время имеется мало данных о том, как изменяется количество HBsAg при естественном течении ХГВ.

Цель исследования — оценить возможность использования этого показателя для прогноза характера течения ХГВ у беременных, возникновение обострений ХГВ после родов.

Материалы и методы

В данное исследование были включены 31 беременная женщина с ХГВ, наблюдавшаяся в поликлиническом отделении Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина в 2012 г. Всем беременным в третьем триместре (30-я неделя) проводилось определение вирусной нагрузки и количества HBsAg. Количественное определение HBsAg в сыворотке крови выполнялось с помощью тест-системы «HBsAg Architect» фирмы «Abbott Laboratories» методом хемилюминесценции на автоматическом анализаторе «Architect» (чувствительность — 0,05 МЕ/мл).

Результаты и обсуждение

В таблице 1 представлена возрастная характеристика беременных, входивших в исследование.

Таблица 1

Возраст пациенток

Возраст (годы)	Количество пациенток
<20	0
20 – 25	16% (5)
26 – 29	68% (21)
30 – 35	16% (5)
>35	0

В таблице 2 указаны возможные факторы инфицирования пациенток.

Таблица 2

Эпидемиологическая характеристика

Фактор риска	Количество пациенток
Употребление наркотиков	3% (1)
Пирсинг	16% (5)
Татуировки	10% (3)
Хирургические вмешательства	23% (7)
Первобеременные	64% (20)
Эндемичный регион	42% (13)

Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее значимым фактором риска инфицирования ВГВ явилось пребывание в высокоэндемичных регионах (данная преобладающая выявлена у 13 из 31 женщины, т.е. почти 42%). Вторым по значимости факторов риска инфицирования явились такие процедуры, как татуировки (включая перманентный макияж) и пирсинг (8 женщин, 26%). Эпидемиологическая значимость парентерального употребления наркотиков в настоящее время в данной категории больных невелика — большинство обследованных женщин отрицали употребление наркотических препаратов. Достоверных данных о половом пути передачи ВГВ выявлено не было, однако углубленное обследование половых партнеров не проводилось. У большинства женщин данная беременность была первая (20 женщин, 65%). При этом среди первобеременных женщин у 12 женщин (60%) диагноз ХГВ был впервые выставлен уже во время беременности. Большинство женщин не имело в анамнезе серьезных оперативных вмешательств.

В таблице 3 показаны сопутствующие заболевания и осложнения беременности, встречавшиеся у пациенток с ХГВ.

Таблица 3

Сопутствующая патология

Сопутствующая патология	Количество пациенток (%)
Сахарный диабет беременных	6,4
Гестационный пиелонефрит	12,9
Отеки беременных	6,4
Анемия беременных	6,4
Тромбоцитопения	12,9
Аутоиммунный тиреоидит	3,2

Всем женщинам на 30-й неделе проводилось количественное определение HBsAg и вирусной нагрузки. В ряде случаев у нас была возможность проанализировать изменения вирусной нагрузки и HBsAg в первом и третьем триместре беременности. Было отмечено, что показатели количества HBsAg существенно (более одного порядка) не изменялись в начале и в конце беременности, в то время как показатели вирусной нагрузки могли значительно колебаться как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения.

Как видно на рисунке 2, вирусная нагрузка во время беременности могла в ряде случаев изменяться более чем на два порядка.

На рисунке 3 показаны изменения количества HBsAg во время беременности. Колебания этого показателя были существенно меньше, чем колебания вирусной нагрузки.

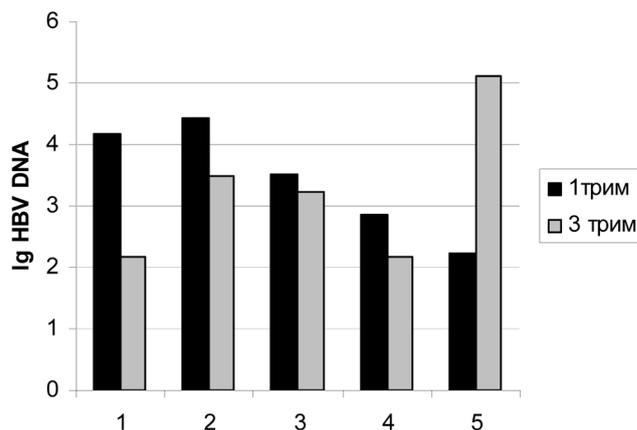


Рис. 2. Изменения вирусной нагрузки в 1-м и 3-м триместрах беременности

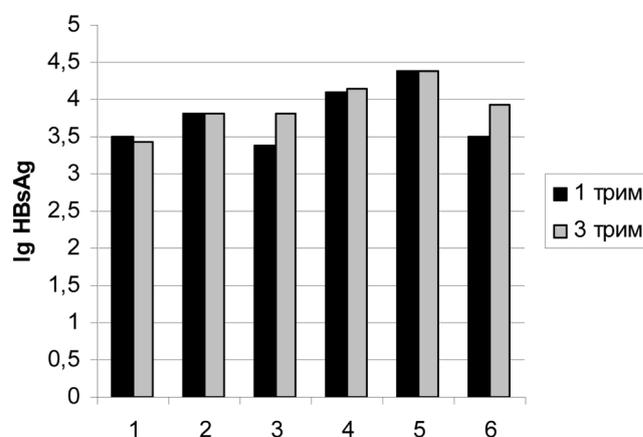


Рис. 3. Изменения уровня HBsAg в 1-м и 3-м триместрах беременности

Хочется также привести клинический пример, когда женщине во время беременности в третьем триместре была назначена противовирусная терапия. Считается, что назначение противовирусных препаратов (ламивудин, тенофовир или телбивудин) в третьем триместре беременности может быть оправдано при вирусной нагрузке у матери $>10^6$ МЕ/мл [7]. В нашем регионе такие пациентки встречаются редко, но тем больше внимания им должно уделяться, так как такая высокая вирусная нагрузка существенно увеличивает риск перинатального инфицирования, даже при вовремя сделанной активно-пассивной иммунизации новорожденного.

Клинический пример. Пациентка Т., 27 лет. При постановке на учет впервые выявлен HBsAg. В анамнезе ветряная оспа, простудные заболевания, аппендэктомия 2002 г. Беременность первая, желанная. Муж здоров. Контакты с больными вирусными гепатитами отрицает. Родом из Архангельской области. При обследовании в первом триместре выявлено: Бил 4 мкмоль/л, АЛТ 17 Ед/л, АСТ 15 Ед/л, мочевины 1,9 ммоль/л, холестерин

5,51 ммоль/л, ЩФ 64 Е/л, ГГТП 9 Е/л. HBsAg > 125000,00 МЕ/мл (lg HBsAg = 5,1), HBeAg+, HBcorIgM -, вирусная нагрузка более 10⁸ МЕ/мл (точный уровень измерить было невозможно). Стадия фиброза печени на основании эластографии соответствует стадии F0 по шкале METAVIR.

Течение беременности осложнилось обострением хронического пиелонефрита на 28 – 29-й неделе, при котором отмечались существенные воспалительные явления (лейкоциты в моче до 100 в поле зрения, лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг и ускоренное СОЭ в клиническом анализе крови).

На 32-й неделе при динамическом обследовании у пациентки по-прежнему отмечалась высокая вирусная нагрузка (более 10⁸ МЕ/мл), сохранялась HBeAg-емия, однако в связи с обострением пиелонефрита от назначения ПВТ было решено воздержаться до купирования обострения пиелонефрита.

После окончания курсов антибактериальной терапии и достижения клинко-лабораторной ремиссии хронического пиелонефрита, учитывая сохраняющуюся высокую вирусную нагрузку, высокий уровень HBsAg, положительный HBeAg, соответственно, высокий риск инфицирования ребенка (до 10%), а также возможность развития обострения гепатита у матери после родов на 36-й неделе было принято решение о назначении противовирусной терапии (телбивудин (Себиво) в дозе 600 мг 1р/день ежедневно). В связи с приемом противовирусных препаратов пациентке был рекомендован отказ от грудного вскармливания. Через три недели после родов было отмечено снижение вирусной нагрузки до определяемого уровня 1,3·10⁸ МЕ/мл (lg HBV DNA = 8,11) (рис. 4). Увеличение цитолитической активности не наблюдалось. В настоящее время терапия продолжается.

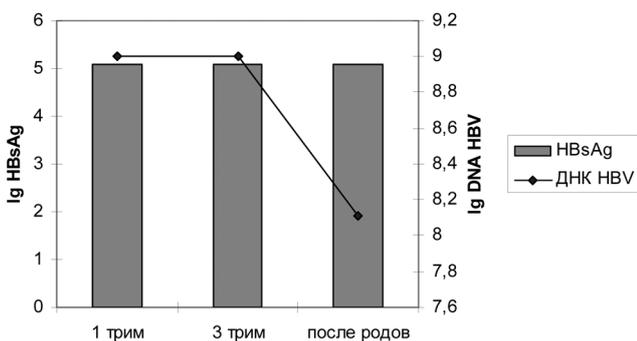


Рис. 4. Динамика изменений вирусной нагрузки и HBsAg во время беременности у пациентки с высокой вирусной нагрузкой

В ряде случаев наблюдалось уменьшение вирусной нагрузки в третьем триместре беременности.

В нескольких случаях была отмечена реактивация ХГВ во время беременности у женщин (n = 3), имевших в анамнезе с детского возраста ХГВ, но

у которых в течение многих лет HBsAg не определялся. В этих случаях количество HBsAg было низким (<100 МЕ/мл) и уровень вирусной нагрузки также был низким, но, тем не менее, качественное определение ДНК вируса было положительным.

Таким образом, не было выявлено закономерности в динамике вирусной нагрузки во время беременности, отмечались колебания как в ту, так и в другую сторону, однако было отмечено, что уровень HBsAg существенно не изменялся в разные триместры беременности.

В настоящее время нет данных о частоте перинатальной трансмиссии в зависимости от уровня HBsAg у матери, однако достоверно доказано, что эта частота напрямую зависит от уровня вирусной нагрузки.

Мы проанализировали показатели уровня HBsAg на 30-й неделе беременности у наших пациенток (рис. 5).

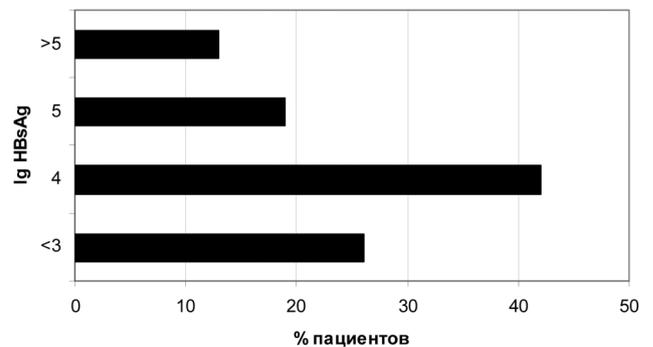


Рис. 5. Уровень HBsAg у беременных в 3-м триместре

У большинства пациенток отмечался средний уровень продукции HBsAg. В большинстве случаев при низком уровне HBsAg отмечался также низкий уровень вирусной нагрузки.

Вирусная нагрузка определялась на 30-й неделе беременности у всех пациенток, включенных в исследование. Данные об уровне вирусной нагрузки представлены на рисунке 6.

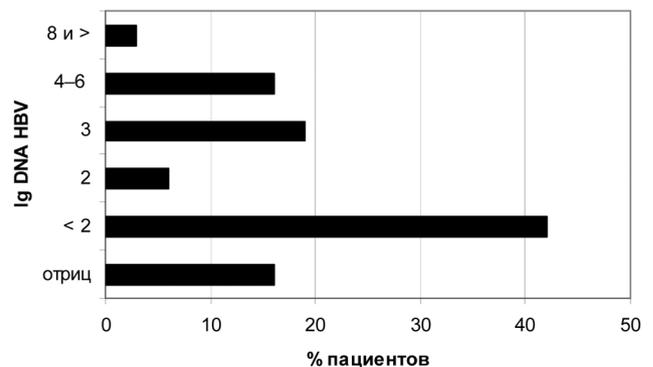


Рис. 6. Уровень вирусной нагрузки у беременных в 3-м триместре

Как видно на рисунке 6, у большинства пациенток отмечался низкий уровень вирусной нагрузки. Уровень 10^8 и выше встречался крайне редко, так же, как и HBsAg-позитивный вариант ХГВ. Хочется отметить, что по современным представлениям именно такие пациентки могут нуждаться в назначении противовирусной терапии в 3-м триместре беременности для снижения риска перинатального инфицирования.

Мы также проанализировали частоту возникновения обострений ХГВ во время беременности и после родов в зависимости от уровня HBsAg. Возникновение обострения оценивалось при повышении уровня АЛТ выше двух норм. Были выявлены достоверные отличия в частоте возникновения обострений ХГВ после родов у женщин, у которых уровень HBsAg превышал 10000 МЕ/мл (рис. 7).

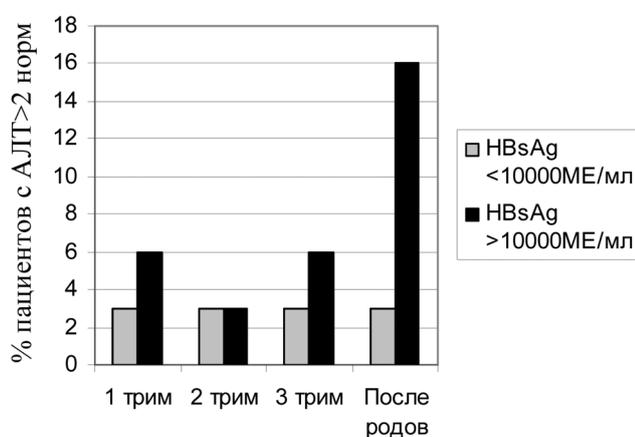


Рис. 7. Обострения ХГВ в зависимости от уровня HBsAg

Выводы

1. В результате проведенного исследования было показано, что во время беременности у женщин с ХГВ могут отмечаться значительные колебания вирусной нагрузки как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения.

2. Было показано, что количество HBsAg является более стабильным показателем, чем вирусная нагрузка. Во время беременности редко отмечаются существенные колебания уровня HBsAg.

3. Отмечена зависимость частоты возникновения обострений ХГВ после родов от уровня HBsAg. У женщин с высоким уровнем HBsAg частота обострений ХГВ после родов достоверно выше, чем у женщин с низким уровнем HBsAg.

4. В данную работу не были включены исследования частоты перинатального инфицирования в зависимости от уровня HBsAg. Для оценки возможной зависимости между уровнем HBsAg у матери и частотой перинатального инфицирования плода необходимо дальнейшее динамическое наблюдение за детьми, рожденными от матерей с ХГВ.

Литература

1. Kumar, M. Virological and histological features of chronic hepatitis B virus infected asymptomatic patients with persistently normal ALT / M. Kumar [et al.] // Gastroenterology. — 2008. — № 134. — P. 1376–1384.
2. Lavanchy, D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures / D. Lavanchy // J. Viral. Hepat. — 2004. — № 11. — P. 97–107.
3. Комарова, А.Я. Распространенность хронических вирусных гепатитов среди населения Санкт-Петербурга / А.Я. Комарова, А.А. Яковлев // Клин. перспективы гастроэнт., гепатол. — 2012. — № 5. — С. 34–40.
4. Chu, C. Hepatitis B surface antigen seroclearance during chronic HBV infection / C. Chu, Y. Liaw // Antivir Ther. — 2010. — № 15. — P. 133–143.
5. Seeger, C. Hepatitis B virus biology / C. Seeger, W. Mason // Microbiol Mol Biol Rev. — 2000. — № 64. — P. 51–68.
6. Liaw, Y. Clinical utility of hepatitis B surface antigen quantitation in patients with chronic hepatitis B: A review / Y. Liaw // Hepatology. — 2011. — № 53. — P. 2121–2129.
7. Tran, T. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options / T. Tran // Cleve Clin J Med. — 2009. — № 76 (3). — P. 25–29.

Авторский коллектив:

Белопольская Мария Ангреевна — врач-инфекционист поликлинического отделения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812) 717-47-51, e-mail: belopolskaya.maria@yahoo.com;

Волокобинская Тамара Васильевна — врач-иммунолог иммунологической лаборатории Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812) 717-60-52;

Фирсов Сергей Леонидович — заведующий отделением диспансерного наблюдения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812) 717-98-32 e-mail: serg-inf@yandex.ru;

Яковлев Алексей Авенирович — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии медицинского факультета СПбГУ, главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, д.м.н., профессор; тел.: 8(812) 717-48-28, e-mail: botkin_hosp@zdrav.spb.ru.