

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2013 • Том 7 • № 1

**Оптимизация
предоперационной подготовки
перед реконструктивно-пластическими
операциями в гинекологии**

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Макаров И.О.¹, Павлов Ч.С.¹, Шеманаева Т.В.¹, Воеводин С.М.²,
Муравей А.Ю.¹

¹ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ имени И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва

² ФГУ «НЦАГИП им В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Резюме: исход беременности зависит от стадии течения заболевания вирусным гепатитом. Факторами, определяющими прогноз заболевания при хронических вирусных гепатитах, является активность воспалительного процесса и интенсивность фиброобразования в печени, которая может быть оценена неинвазивным методом.

Ключевые слова: беременность, вирусные гепатиты, фиброз, ВИЧ-инфекция.

В настоящее время проблема течения беременности на фоне гепатитов и ВИЧ-инфекции остается актуальной. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о росте заболеваемости вирусными гепатитами В и С в России. В связи с особенностями передачи ВИЧ около 80% заболевших составляют лица молодого, репродуктивного возраста. Как результат, в последние годы отмечен рост заболеваемости среди беременных. Число ВИЧ-инфицированных беременных увеличилось в 600 раз, с 0,2 на 100 тыс. обследованных в 1995 г., до 119,4 на 100 тыс. обследованных в 2007 г. Более половины всех беременностей у данных женщин заканчиваются родами. Неуклонный рост ВИЧ-инфицированных беременных обуславливает актуальность изучения проблем течения беременности и ее осложнений, родов и послеродового периода, а также поиска новых путей профилактики вертикальной передачи от матери к плоду [3,4,7,10].

Перинатальная передача вирусов гепатитов В (HBV) и С (HCV) от матери ребенку может реализоваться пренатально (трансплацентарно), интранатально (во время родов) или постнатально – во время ухода за новорожденным [1,3]. Отмечена трудность дифференциальной диагностики гепатита у детей грудного возраста, что наряду с отсутствием осторожности врачей, нечеткостью клинических проявлений приво-

дит к поздней госпитализации [10]. Заражение детей может происходить от матерей больных как острым, так и хроническим гепатитом В, а также вирусносителей.

Актуальной проблемой остается дальнейшее прогрессирование различных патологических процессов в печени на фоне вирусных процессов (гепатитов, ВИЧ-инфекции) во время беременности. При хроническом вирусном гепатите морфологически выявляют жировую дистрофию печени [1,4,10].

В целом, нормально протекающая беременность не оказывает влияния на течение хронического вирусного гепатита и не представляет риска для жизни женщины.

В случаях высокоактивного хронического вирусного гепатита, а также при наличии у женщины признаков холестаза или цирроза печени, особенно с признаками портальной гипертензии либо другого неблагоприятного фона, беременность может послужить фактором, отягощающим данную патологию, провоцирующим выраженные обострения хронического гепатита [1,10].

Общей особенностью всех вирусных гепатитов, протекающих на фоне беременности, является повышенная частота и выраженность холестатических проявлений: зуд кожи; более интенсивная желтуха; повышенный уровень щелочной фосфатазы; гиперхолестеринемия; гиперлипопротеинемия. Выраженность холестаза определяется сочетанием функциональных изменений желчевыводящей функции печени во время беременности с патологическим повреждением гепатоцитов в процессе инфекции. Тяжесть течения вирусного гепатита обычно нарастает с увеличением срока беременности [3,5,13].

При остром гепатите у беременных часто происходит спонтанное прерывание беременности. Причем в большинстве случаев выкидыш или преждевременные роды наступают в разгар болезни и связаны с интоксикацией. Прерывание беременности приводит

к резкому утяжелению болезни и с учетом этого искусственное прерывание беременности в остром периоде заболевания противопоказано. Младенческая смертность зависит от степени доношенности ребенка. Установлено, что недоношенные дети, родившиеся от матерей, больных острым гепатитом В, погибают в два раза чаще, чем доношенные. У детей, родившихся от матерей, больных вирусными гепатитами, чаще регистрируются сопутствующие гнойно-воспалительные заболевания [3,11,13].

Безусловно, после инфицирования вирусом и развития хронического вирусного гепатита, основными факторами, определяющими прогноз заболевания, является активность воспалительного процесса и интенсивность фиброобразования в печени [5,9,13]. Оценка эффективности лечения хронических болезней печени или поддержка ее функции должна учитывать влияние препаратов на процесс фиброза. Оптимальная антифибротическая терапия должна включать воздействие на различные патогенетические звенья фиброгенеза:

- 1) устранение действия причинного фактора (антивирусная терапия);
- 2) уменьшение воспаления в печени, а также воздействие на иммунные механизмы воспаления;
- 3) обеспечение антиоксидантной защиты мембран клеток печени;
- 4) торможение активации звездчатых клеток;
- 5) уменьшение профиброгенного потенциала активированных звездчатых клеток печени.

Адеметионин является ключевым звеном в реакциях детоксикации, происходящих в печени, определяет способность клеток этого органа к восстановлению и регенерации, участвует в антиоксидантной защите. Кроме того, адеметионин включается в реакции нейропротективной защиты и обладает антидепрессивным действием [14].

Хотелось бы отметить, что избавление организма от вируса не означает полного излечения, так как остается фиброз, интенсивность развития которого определяет прогноз заболевания. Частота развития цирроза и рака печени снижается, но риск развития этих стадий заболевания остается. Во время беременности указанные патологические реакции могут развиваться.

Следовательно, необходимо проведение лечения, действующего на указанные патогенетические механизмы, поддерживающие заболевание печени [9].

На сегодняшний день одним из препаратов, обладающим детоксикационным, регенерирующим, антиоксидантным и антифиброзирующим свойствами является Гептрал.

Гептрал восполняет недостаток адеметионина в организме, вызванный повышенным потреблением данного вещества при различных заболеваниях печени (гепатиты, ВИЧ-инфекция). Эквивалентность Гептрала эндогенному адеметионину определяет высокий уровень эффективности препарата и быстрое дости-

жение лечебного эффекта. Восполнение дефицита адеметионина, стимулирование его синтеза в гепатоцитах происходит за счет полного и быстрого включения препарата в биохимические реакции в организме. [2,6]

У 70-80% ВИЧ-инфицированных женщин, получающих противовирусную терапию, возможно развитие дислипидемии [4]. Для ВИЧ-инфекции характерна атерогенная дислипидемия, сопровождающаяся низкими уровнями ЛПВП и гипертриглицеридемией. Формирование гипертриглицеридемии способствует образованию мелких плотных ЛПНП, (атеросклеротического феномена), который может усиливаться на фоне проводимой терапии, например, содержащей лопинавир/ритонавир [4]. Дислипидемия отмечена у пациентов, получающих ингибиторы протеаз, аналог нуклеозида ставудин и эфавиренц, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы [18].

В 1991 г. Grunfeld и соавт. показали достоверную корреляцию между циркулирующими уровнями альфа-интерферона и уровнями триглицеридов у ВИЧ-инфицированных пациентов. Другие причинные факторы могут включать повышение отношения кортизол/дегидроэпиандростерон [7].

Термин «синдром ВИЧ-липидисторофии» обозначает совокупность клинических симптомов, включая истончение периферического жира, центральное ожирение, дислипидемию и инсулинорезистентность. Возможно, ингибиторы протеаз и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы снижают дифференцировку и адипогенез в подкожной жировой ткани [4].

Проявления дислипидемии при ВИЧ-инфекции, сходны с той, которая наблюдается при метаболическом синдроме. Наиболее значимыми ее проявлениями является повышение уровня триглицеридов и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Антиретровирусная терапия может приводить к нарушению толерантности к глюкозе и инсулинорезистентности. В связи с этим рекомендуется регулярное определение липидного профиля плазмы натощак, особенно у больных, получающих антиретровирусную терапию и коррекцию дислипидемии [7,18].

По данным зарубежной литературы, выявлена корреляция между высокой вирусной нагрузкой (более 100000 копий/мл) и возникновением печеночной дисфункции. Самые низкие риски возникновения печеночной дисфункции отмечены у ВИЧ-негативных пациентов с уровнем CD4 лимфоцитов более 500 клеток/мкл, а самые высокий – у ВИЧ-инфицированных лиц с уровнем CD4 клеток менее 200 на мкл и не получавших антиретровирусную терапию. Самый сильный фактор риска в отношении развития печеночной дисфункции при ВИЧ – ко-инфекция вирусом гепатита В и/или С. К другим значимым факторам риска относят: уровень CD4+ менее 200 в мкл; вирус-

ная нагрузка более 500 копий/мл; употребление наркотиков, алкоголя; наличие диабета [7].

Большинство этиологических факторов внутрипеченочного холестаза приводят к угнетению активности S-аденозилметил-синтетазы и к снижению продукции S-адеметионина, что сопровождается нарушением биохимических процессов в гепатоцитах – трансметилирования и транссульфидирования. Избыточное количество компонентов желчи приводит к некрозу гепатоцитов и канальцев и к печеночно-клеточной недостаточности, а при длительном холестазе развивается цирроз с развитием асцита, отеков и печеночной энцефалопатии. В связи с этим беременные с установленным диагнозом хронического вирусного гепатита и холестаза требуют пристального внимания инфекциониста и акушера-гинеколога [12,16,17].

Результаты разностороннего действия адеметионина на метаболизм явились основанием для его использования в гепатологии: купирования синдрома внутрипеченочного холестаза, защиты печени от гепатотоксических веществ, медикаментов, инфекционных агентов [20,23,24].

Ключевыми областями применения адеметионина в клинической практике являются: острые и хронические заболевания печени, лекарственные гепатиты, протекающие с синдромом внутрипеченочного холестаза [19,21,22,25,26].

Холестаз – нарушение синтеза, секреции и оттока желчи. Выделяют внутрипеченочный и внепеченочный холестаз. Внепеченочный холестаз связан с нарушением оттока желчи, вызванным механическими факторами. Синдром внутрипеченочного холестаза может развиваться под действием инфекционных агентов. Внутрипеченочный холестаз в зависимости от уровня повреждения может быть классифицирован на внутридольковый (печеночно-канальцевый) и междольковый (протоковый). Формирование желчи происходит в три этапа: 1 – захват из крови и перенос в гепатоциты желчных кислот, билирубина, холестерина и других компонентов; 2 – метаболизм, синтез новых компонентов желчи, транспорт в цитоплазме гепатоцитов; 3 – секреция в желчные каналцы [17].

Перенос растворенных веществ из крови в желчь осуществляется транспортными системами, расположенными на билиарной, синусоидальной и канальцевой поверхностях гепатоцита. Активный транспорт растворенных веществ через каналикулярную мембрану осуществляется за счет действия АТФ-зависимых насосов, в состав которых входят различные протеины. В патогенезе внутрипеченочного холестаза важную роль играет нарушение функций мембран печеночных клеток. Состав и текучесть плазматических мембран гепатоцитов оказывают влияние на активность ферментов и рецепторов. Мембранная текучесть определяется соотношением фосфолипидов к холестерину и ее снижение связано с повышенным содержанием холестерина. Многие холестатические заболевания печени связаны с нарушениями

цитоскелета гепатоцитов, разрушение которых происходит под воздействием вирусов, цитокинов и т.д. Кульминацией является исчезновение микроворсинок на апикальной поверхности гепатоцитов, снижение сократимости каналикулярной мембраны, повышение проницаемости межклеточных плотных контактов с развитием обратного тока желчи в синусоиды [8,17].

Повышенная концентрация желчи приводит к печеночным и системным нарушениям: повреждению мембран гепатоцитов, митохондрий, блокаде синтеза АТФ, накоплению цитозольного кальция, а также свободных радикалов. В свою очередь, свободные радикалы запускают активацию каспаз, что в конечном итоге ведет к апоптозу клеток билиарного эпителия.

Коррекция внутрипеченочного холестаза состоит в воздействии на основные патогенетические механизмы – восстановление нарушенных механизмов транспорта желчи из гепатоцитов в кишечник и купирование симптомов заболевания, проявляющиеся, в том числе у беременных с вирусными гепатитами и ВИЧ-инфекцией. Наиболее перспективным препаратом, воздействующим на основные звенья патогенеза холестаза, является Гептрал.

Гептрал оказывает многофункциональное действие и способен уменьшить клинические проявления заболеваний печени, тревогу и проявления депрессии, улучшить функцию печени.

Многофункциональность Гептрала проявляется в его свойствах:

Холеретическое – Гептрал стимулирует выработку и отток желчи, а также поступление желчных кислот из гепатоцитов в желчевыводящую систему, так как улучшает текучесть мембраны гепатоцита и работу внутриклеточных транспортных систем. Восстановление оттока желчи из гепатоцитов предотвращает ее избыточное скопление в клетках и повреждающее действие на мембрану.

Холекинетическое – Гептрал улучшает пассаж желчи из желчного пузыря.

Регенерирующее – Гептрал стимулирует регенерацию и пролиферацию гепатоцитов, что позволяет компенсировать функции печени.

Антиоксидантное – Гептрал увеличивает синтез глутатиона и цистеина – естественных факторов антиоксидантной защиты в организме, что предотвращает губительное действие свободных радикалов, желчных кислот на клетки печени.

Детоксикационное – Гептрал включается в основные биохимические реакции, которые быстро и эффективно обезвреживают токсины. Детоксикационное действие распространяется на продукты жизнедеятельности клеток и агрессивные компоненты желчи.

Гептрал разрешен к применению в III триместре беременности. Транспорт гептрала через ворсинки препаратов человеческой плаценты происходил довольно медленно, подобно пассивной диффузии

L-глюкозы, и сопровождался неферментативным превращением до метаболита неустановленной структуры [15]. В результате проведенных исследований показано, что применение высоких доз препарата у женщин в последнем триместре беременности не было сопряжено с какими-либо побочными эффектами. Вместе с тем в первом триместре большинство

экспертов рекомендуют назначать адеметионин только при наличии абсолютных показаний. Гептрал противопоказан в период лактации.

Таким образом, применение Гептрала целесообразно для купирования синдрома внутривнутрипеченочного холестаза, развивающегося у беременных хроническими гепатитами и у беременных с ВИЧ-инфекцией.

Литература:

1. Базарова М.Ф., Шахгильдян И.В., Кузина Л.Е., Чешик С.Г. Вакцинопрофилактика гепатита В среди новорожденных, родившихся у женщин с персистирующей HBs-антителемией. Проблемы внутриутробной инфекции плода и новорожденного. Материалы 111 съезда Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины. М. 11-13 сентября 2000 г. С. 241-243.
2. Горбаков В.В., Галик В.П., Кириллов С.М. Опыт применения гептрала в лечении диффузных заболеваний печени. Тер. архив. 1998; 10: 82-86.
3. Ершова О.Н., Шахгильдян И.В., Кузин С.Н., Самохвалов Е.И., Кириллова И.Л., Розова А.В. Распространенность HCV-вирусной инфекции у беременных женщин и частота перинатальной передачи вируса гепатита С. Гепатит С (Российский консенсус): тез. докл. научно-практической конференции. М. 26-27 сентября 2000; с. 38-39.
4. Лысенко А.Я. ВИЧ-инфекция и СПИД-ассоциированные заболевания. М. 1996; 624 с.
5. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. 4-е изд. М. 2005; 766 с.
6. Подымова С.Д., Надинская М.Ю. Оценка эффективности препарата гептрал у больных хроническими диффузными заболеваниями печени с синдромом внутривнутрипеченочного холестаза. Клин. мед. 1998; 10: 45-48.
7. Покровский В.И. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции / В.И. Покровский, В.В. Покровский, О.Г. Юрин. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2001; 1: 710 с.
8. Рациональная фармакотерапия в гепатологии / Под. ред. В.Т. Ивашкина, А.О. Буеверова. М. 2009.
9. Рейзис А.Р., Нурмухаметова Е.А., Дрондина А.К., Никитина Т.С. и др. Эпидемиология и инфекционные болезни. 1997; 3: 52-55.
10. Шехтман М.М. Острые вирусные гепатиты: перинатальные исходы. Акушерство и гинекология. 2000; 4: 3-6.
11. Anderson J.M. Leaky Junctions and cholestasis: a tight correlation. Gastroenterology. 1996; 110: 1662-5.
12. Avila M.A., Berasain C., Torres L. et al. Reduced mRNA abundance of the main enzymes involved in methionine metabolism in human liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. J. Hepatol. 33: 907-914.
13. Burrows R.F., Clavisi O., Burrows E. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. Cochram. Database Syst. Rev., 2001; (4): CD000493.
14. Fiorelli G. S-Adenosylmethionine in the treatment of intragastic cholestasis of chronic liver disease: a field trial. Current Therapeutic Research. 1999; 60 (6).
15. Горьков В.А., Раюшкин В.А., Олейчик И.В., Чурилин Ю.Ю. Феномен гептрала: депрессии, абстинентный синдром, холестаз, артралгии: взгляд фармаколога. Психиатрия. Психофармакотерапия. 2000; 2 (6): 2-6.
16. Galan A.I., Minoz M.E., Palomero J., Moreno C., Jimenez R. Role of S-adenosylmethionine on the hepatobiliary homeostasis of glutathione during cyclosporine a treatment. J. Physiol. Biochem. 2000; 56: 189-200.
17. Hagenbuch B., Meier P.J., Semm. Sinusoidal (basolateral) bile salt uptake systems of hepatocytes. Liver Dis., 1996; 16: 129-136.
18. LaRosa J.C. Therapy of the hyperlipoproteinemias. In KL Becker et al (eds). Principles and Practice of Endocrinology and Metabolism. Philadelphia: Lippincott, 1990. 1241 p.
19. Lieber C.S. Role of S-adenosyl-L-methionine in the treatment of liver diseases. J. Hepatol. 1999; 30: 1155-1159.
20. Lu S.C., Huang Z.Z., Yang H. et al. Changes in methionine adenosyltransferase and S-adenosylmethionine homeostasis in alcoholic rat liver. Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol. 2000; 279: 178-185.
21. Manzillo G., Piccinino F., Surrenti C., Frezza M. et al. Multicentre double-blind placebo-controlled study of intravenous and oral S-adenosyl-L-methionine (SAME) in cholestatic patients with liver diseases Drug. Investigation. 1992; 4 (4): 90-100.
22. Mato J.M., Alvarez L., Ortiz et al. S-adenosylmethionine synthesis: molecular mechanisms and clinical implications. Pharmacol. Ther., 1997; 73: 265-280.
23. Mato J.M., Carama J., Fernandez de Pas J. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized placebo-controlled, double-blind multicenter clinical trial. Hepatology. 1999; 30: 1081-1089.
24. McClain CJ, Hill DB, Song Z. S-adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. Alcohol. 2002; 27: 185-192.
25. Rambaldi A., Glund E., S-аденозил-L-метионин для алкогольных заболеваний печени. Кокрановская база данных систематических отчетов. 2006; 2: CD002235.
26. Roncaglia N., Locatelli A., Arreghini A. et al. A randomised controlled trial of ursodeoxycholic acid and S-adenosyl-L-methionine in treatment of gestational cholestasis. BJOG; 2004 jan; 111 (1): 17-21.

THE MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS B DURING PREGNANCY

Makarov I.O.¹, Pavlov Ch.S.¹, Shemaneva T.V.¹, Voevodin S.M.², Muravey A.Yu.¹

¹ GBOU VPO "First Moscow state medical university named after I.M. Sechenov" of Ministry of Healthcare of Russia

² FGU "NTSAG&P named after V.I. Kulakov" of Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

Abstract: the pregnancy outcome depends on a stage of a current of disease by a virus hepatitis. The factors defining the forecast of disease at chronic virus hepatitis, activity of inflammatory process and intensity of formation fibrosis in a liver which can be estimated a noninvasive method is.

Key words: pregnancy, virus hepatitis, fibrosis, a HIV-infection.