

Патлусов Е.П.¹, Чернов В.С.¹, Абрамова Т.С.²

Клинико-эпидемиологическая и лабораторная характеристика ХГС у женщин фертильного возраста

1 - ФКУЗ «5 ВКГ ВНГ России», г. Екатеринбург, 2 - МБУ ЦГБ № 7, г. Екатеринбург

Patlasov E. P., Chernov S. V., Abramova T.S

Clinical, epidemiological and laboratory characteristics of HCV in women of fertile age

Резюме

Цель: оценить влияние естественного течения хронического гепатита С у женщин молодого возраста, на фертильную функцию. Материал и методы: проведено комплексное обследование 71 пациентки с ХГС в сравнении с результатами 32 здоровых женщин, репродуктивного возраста, проведенное на базе инфекционного отделения 5 ВКГ ВНГ РФ (г. Екатеринбург) в 2017-2018г.г. Результаты: При интерпретации результатов установлено, что у женщин с HCV-инфекцией, в сравнении со здоровыми женщинами, чаще диагностируются бесплодие, выше частота инфицированности вирусом папилломы человека (ВПЧ), заболеваемость генитальным герпесом, заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кист яичников, миомы матки; при прогрессировании фиброза печени снижаются уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и тестостерона. Заключение: Естественное течение HCV-инфекции у женщин фертильного возраста характеризуется гормональными изменениями, преимущественно на стадии F3-F4, умеренным цитолитическим синдромом, снижением уровня витамина D и сопровождается коморбидностью со стороны гинекологических заболеваний и патологией желудочно-кишечного тракта. Ранняя диагностика и своевременное лечение ХГС позволит предотвратить развитие нарушений женской репродуктивной функции.

Ключевые слова: хронический гепатит С, фиброз печени, цирроз печени, репродуктивная функция, женское бесплодие

Summary

Aim: to assess the effect of the natural course of chronic hepatitis C in young women, on fertile function. Material and methods. 71 patients with CHC were examined in a complex manner in comparison with the results of 32 healthy women of reproductive age, conducted on the basis of the infectious disease department of 5 VKG VNG RF (Ekaterinburg) in 2017-2018. Results: In interpreting the results it was found that in women with HCV infection, in comparison with healthy women, infertility is more often diagnosed, the frequency of infection with human papillomavirus is higher, the incidence of genital herpes, gastrointestinal tract diseases, ovarian cysts, uterine fibroids; with the progression of liver fibrosis, the levels of follicle-stimulating hormone (FSH) and testosterone decrease. Conclusion: The natural course of HCV-infection in fertile women is characterized by hormonal changes, mainly at the F3-F4 stage, moderate cytolytic syndrome, a decrease in vitamin D levels, and is accompanied by comorbidity from gynecological diseases and pathology of the gastrointestinal tract. Early diagnosis and timely treatment of HCV will prevent the development of violations of female reproductive function.

Key words: chronic hepatitis C, liver fibrosis, liver cirrhosis, reproductive function, female infertility

Введение

На сегодняшний день количество инфицированных вирусом гепатита С (ВГС), по данным Всемирной организации здравоохранения практически достигло 200 млн. человек, что составляет 2-3% от общемировой популяции. Каждый год фиксируется от 3 до 4 миллионов новых случаев заражения гепатитом С, и почти 500 тысяч людей умирают от причин, связанных с осложнениями хронического гепатита С (ХГС) [1,2].

В Российской Федерации (РФ) зарегистрировано около 2 млн. больных ХГС. За последнее десятилетие заболеваемость хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) выросла более чем в 2,2 раза: с 23,6 (в 1999г.) до 52,2 на 100 тыс. населения (в 2012г.) и последующим снижением до 36,2 на 100 тыс. населения (в 2016г.). При этом рост заболеваемости ХВГ обусловлен, главным образом, почти трехкратным увеличением заболеваемости ХГС, наибольшие показатели заболеваемости регистрировались в возрастных группах 30-39 и 20-29 лет [3].

Особое значение данная патология приобретает в связи с тенденцией к росту числа женщин, впервые инфицированных ХГС, 70% из которых составляют пациентки репродуктивного возраста [4,5,6].

Вне периода гестации диагностика гепатита С у молодых женщин остается неудовлетворительной, что обусловлено поздним развитием клинически значимых проявлений у большинства (66-79%) инфицированных ХГС [1,7]. В то же время, длительное нарушение функций гепатоцитов, может стать причиной гормональных расстройств в организме женщин, привести к снижению овариального резерва и стать причиной бесплодия [8].

Учитывая сложную демографическую ситуацию в РФ, необходимо уделять повышенное внимание состоянию здоровья женщин, особенно репродуктивного возраста. С целью мониторинга за хронической HCV-инфекцией, требуется более глубокое и тщательное изучение анамнеза, клинико-лабораторных и инструментальных показателей [9,10].

Цель исследования оценить влияние естественного течения хронического гепатита С у женщин молодого возраста, на фертильную функцию.

Материал и методы

В работе представлены данные комплексного обследования 71-й пациентки с ХГС в сравнении с результатами 32-х здоровых женщин, репродуктивного возраста. Исследования проводились на базе инфекционного отделения 5 ВКГ ВНИГ РФ (г. Екатеринбург) в 2017-2018гг.

Диагноз ХГС был установлен на основании комплексного клинико-эпидемиологического анамнеза, объективного осмотра, лабораторных данных: общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимического анализа крови, исследования иммунного статуса, определения количественного содержания в крови РНК ВГС и его генотипирование. Выполнены инструментальные исследования: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, УЗИ органов малого таза, фиброэластометрия (ФЭМ) печени, гастроскопия, пункционная биопсия печени (ПБП). Объем исследования женщин контрольной группы был аналогичным, за исключением ПБП.

Сравниваемые группы были сопоставимы: средний возраст среди женщин с ХГС составил $37,9 \pm 0,9$ лет, средний возраст женщин в контрольной группе составлял $36,7 \pm 1,4$ лет ($p < 0,05$), по индексу массы тела (ИМТ) $26,7 \pm 0,5$ кг/м² и $24,3 \pm 0,7$ кг/м² соответственно ($p > 0,05$).

По результатам ПБП больные ХГС распределены по стадии фиброза печени: преимущественно это были женщины с минимальным и умеренным фиброзом $F \leq 2$ – 80,2 % (всего 57 человек), доля пациенток с выраженным фиброзом и циррозом печени (ЦП) составила – 19,8 % (всего 14 человек).

Больные с HCV-инфекцией преимущественно представлены 3 генотипом 37 человек (52,2 %), с 1 генотипом – 24 человека (33,8%), со 2 генотипом – 10 человек (14%); вирусная нагрузка высокая – у 81,7 % (58 женщин) более 106 МЕ/мл, соответственно низкая – у 18,3% (13 женщин). По срокам болезни основная доля женщин – более 50 %, со сроками инфицирования от одного года до пяти лет.

Критериями включения в исследование являлись женщины с диагнозом ХГС, подтвержденным методами ИФА и ПЦР, с длительностью заболевания более 6 месяцев с момента диагностики HCV-инфекции; возраст женщин от 18 лет до 49 лет, наличие добровольного информированного согласия на проведение исследования и лечения, отсутствие ранее проведенного противовирусного лечения ХГС.

Критерии исключения, соответственно, мужской пол, возраст менее 18 лет и старше 49 лет, алкоголизм, наследственные и генетические заболевания печени, аутоиммунные поражения печени, отказ от инвазивного и неинвазивного метода исследования, беременность, микст гепатиты, ко-инфекция.

Результаты и обсуждение

По результатам опроса женщин, представленных в таблице 1, установлено, что у здоровые женщины преимущественно находились в одном браке, наличие детей и их общее количество было достоверно больше ($p < 0,05$), так же доля женщин с высшим образованием преобладала в данной когорте. У женщин с HCV-инфекцией значительно чаще регистрировался повторный брак и плани-

Таблица 1. Эпидемические особенности хронического гепатита С у женщин детородного возраста

Показатель	Контрольная группа (n=32)		Женщины с ХГС (n=71)		p
	%	Абс.	%	Абс.	
Аборты в анамнезе	43,7%	14	47,8%	34	0,48
Наличие детей	64,8%	21	87,5%	62	0,024*
Наличие двух и более детей	46,87%	15	23,94%	17	<0,001*
В браке	75%	24	52,7%	38	0,005*
Повторный брак	25%	8	28,1%	20	0,05*
Планируют беременность	40,6%	13	55,5%	39	<0,01*
Высшее образование	50%	16	38%	27	0,0044*

Примечание:
n - число больных, количественные признаки представлены в %; использован критерий хи-квадрат Пирсона;
*p<0,05 – значимость различий между показателями.

Таблица 2. Коморбидная особенность хронического гепатита С у женщин детородного возраста

Показатель	Контрольная группа (n=32)		Женщины с ХГС (n=71)		p
	%	Абс.	%	Абс.	
Заболевания ЖКТ	62,5%	20	100%	71	<0,001*
ЭППП в анамнезе	31,25%	10	23,9%	17	0,034*
Инфицированность ВПЧ	6,25%	2	22,5%	16	<0,001*
Кисты яичников	6,25%	2	33,8%	24	0,006*
Миома матки	21,8%	7	35,2%	25	0,013*
Генитальный герпес	9,3%	3	21,1%	15	<0,001*
Операции на органах малого таза	18,75%	6	28,1%	20	<0,001*
Диагностировано бесплодие	9,3%	3	26,7%	19	<0,001*

Примечание:
n - число больных, количественные признаки представлены в %; использован критерий хи-квадрат Пирсона;
*p<0,05 – значимость различий между показателями.

Таблица 3. Лабораторная характеристика хронического гепатита С у женщин

Показатель	Контрольная группа (n=32, M±m)	p ¹	F≤2 (n=57, M±m)	p ²	F3-4 (n=14, M±m)	p ³
Гемоглобин	131,2±2,1	0,448	134,0±2,7	0,149	124,4±5,2	0,01*
Тромбоциты	218,8±9,9	0,03*	199,6±9,5	0,01*	141,4±12,7	0,01*
Лейкоциты	6,1±0,3	0,03*	4,9±0,2	0,236	5,1±0,6	0,676
Fe сыворотки	18,5±1,3	0,048*	15,3±0,8	0,536	19,3±1,8	0,05
АЛТ	20,1±2,2	<0,001*	63,4±7,9	<0,001*	127,7±24,4	0,049*
ГГТП	31,2±7,4	0,288	40,6±4,5	<0,001*	112,2±17,1	<0,001*
Билирубин	12,2±1,0	0,651	12,6±0,9	0,017*	23,5±3,8	0,021*
Витамин D	21,4±0,9	0,45	22,8±1,6	0,008*	13,8±2,0	0,048*
Холестерин	4,8±0,1	0,01*	4,3±0,2	0,592	4,5±0,4	0,625

Примечание: n – количество человек в группе; достоверность рассчитана с помощью t- критерия Стьюдента.
p¹<0,05 в сравнении групп на стадии фиброза F≤2 с группой контроля;
p²<0,05 в сравнении групп на стадии фиброза F3-F4 с группой контроля;
p³<0,05 в сравнении групп на стадии фиброза F≤2 и F3-F4;

рование беременности (p<0,05). Существенных различий по количеству аборт в анамнезе между группами не зарегистрировано.

Анализ данных таблицы 2 позволил установить, что частота инфицированности вирусом папилломы человека, кист яичников, миомы матки, генитального герпеса, заболеваний желудочно-кишечного тракта достоверно выше была среди женщин с HCV-инфекцией, что является отягощенным коморбидным фоном основного заболевания (p<0,05). При этом частота выявления заболеваний, передающихся половым путем, преобладала в контрольной группе.

При анализе биохимических показателей контрольной группы и больных ХГС с F≤2, и больных с F3-4, уста-

новлено, что выраженные биохимические изменения: повышение уровня общего билирубина крови, активности гамма-глутамилтранспептидазы, аланинаминотрансферазы, сывороточного железа регистрируются на стадии фиброза F3-F4 (p<0,05). Так же на стадии продвинутого фиброза и ЦП прогрессировала тромбоцитопения и регистрировался низкий уровень витамина D (таблица 3).

Полученные нами данные полностью коррелируют с результатами трудов Жданова К.В. и Козлова К.В. [1,2].

У женщин репродуктивного возраста с ХГС отмечены нарушения уровня половых гормонов представленных в таблице 4. При прогрессировании патологического процесса на стадии фиброза F3-F4 имеется статистически значимое снижение значений фолликулостимулиру-

Таблица 4. Гормональные особенности хронического гепатита С у женщин

Показатель	Контрольная группа (n=32, M±m)	p ¹	F≤2 (n=57, M±m)	p ²	F3-4 (n=14, M±m)	p ³
Эстрадиол	66,4±3,9	0,954	66,1±2,5	0,2	59,2±3,5	0,31
Прогестерон	1,8±0,3	0,341	1,3±0,08	0,264	1,1±0,4	0,181
ФСГ	10,2±0,5	0,058	8,7±0,5	0,007	7,3±0,6	0,085
Пролактин	276,7±14,3	0,03	374±24,9	0,559	293,9±20,1	0,134
Тестостерон	0,7±0,06	0,058	0,6±0,04	0,00	0,3±0,03	0,012

Примечание: n – количество человек в группе; достоверность рассчитана с помощью t- критерия Стьюдента.
p¹<0,05 в сравнении групп на стадии фиброза F≤2 с группой контроля;
p²<0,05 в сравнении групп на стадии фиброза F3-F4 с группой контроля;
p³<0,05 в сравнении групп на стадии фиброза F≤2 и F3-F4;

Таблица 5. Оценка сексуальной функции у женщин с хроническим гепатитом С

Показатель	Контрольная группа (n=32)	p ¹	F≤2 (n=57)	p ²	F3-4 (n=14)	p ³
Половое влечение	53,1%	0,04*	64,9%	0,024*	21,4%	0,024*
Удовлетворенность половым влечением	75%	0,05	70,1%	0,05	42,85%	0,02*
Отсутствие дискомфорта/ боли при половом акте	81,25%	0,782	82,45%	0,011*	35,7%	<0,001*

Примечание:
n - число больных, количественные признаки представлены в %; использован критерий хи-квадрат Пирсона;
p¹<0,05 в сравнении групп на стадии фиброза F≤2 с группой контроля;
p²<0,05 в сравнении групп на стадии фиброза F3-F4 с группой контроля;
p³<0,05 в сравнении групп на стадии фиброза F≤2 и F3-F4;

ющего гормона (ФСГ) в сравнении с контрольной и группой со слабовыраженным фиброзом (p<0,05). На данной стадии зафиксировано уменьшение показателей тестостерона. Существенного изменения уровня эстрогенов, прогестерона выявлено не было. Аналогичные результаты по гормональному дисбалансу при прогрессировании ХГС, представлены в работах зарубежных авторов [11].

Женщины, информированные о своем заболевании, испытывают страх возможного инфицирования половых партнеров. Прогрессирование заболевания сопровождается выраженным снижением либидо. Эмоциональные нарушения усугубляются гормональным дисбалансом, при прогрессировании фиброза печени, в совокупности это приводит к ухудшению качества сексуальной жизни.

Совместно с гинекологами, нами проведено исследование сексуальной функции женщин, с помощью тестирования на модифицированном опроснике ИЖСФ (индекс женской сексуальной функции). Уровень полового влечения достоверно был выше у женщин на стадии умеренного и минимального фиброза печени, даже в сравнении с контрольной группой. Удовлетворенность возбуждением преобладала у женщин контрольной группы и была достаточно высокой у женщин с минимальным и умеренным фиброзом печени, тогда как дискомфорт и

боль при половом акте достоверно чаще испытывали женщины с тяжелым фиброзом и ЦП (p<0,05).

Заключение

Естественное течение HCV-инфекции у женщин фертильного возраста характеризуется гормональными изменениями, преимущественно на стадии F3-F4, умеренным цитолитическим синдромом, снижением уровня витамина D и сопровождается коморбидностью со стороны гинекологических заболеваний и патологией желудочно-кишечного тракта. Ранняя диагностика и своевременное лечение ХГС позволит предотвратить развитие нарушений женской репродуктивной функции. ■

Патлугов Е.П., полковник медицинской службы, начальник инфекционного отделения ФКУЗ «5 ВКГ ВНГ России», член Евро- Азиатского общества инфекционистов; Чернов В.С., майор медицинской службы, старший врач- инфекционист инфекционного отделения ФКУЗ «5 ВКГ ВНГ России», г. Екатеринбург, Россия, член Евро- Азиатского общества инфекционистов; Абрамова Т.С., врач клинической лабораторной диагностики МБУ ЦГБ № 7, г. Екатеринбург, Россия. Автор, ответственный за переписку - Патлугов Евгений Павлович - раб. телефон 8 (343)375-04-50, patl73@mail.ru;

Литература:

1. World health organization guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Geneva: Switzerland; 2016.
2. Zuure F.R., Urbanus A.T., Langendam M.W. Outcomes of hepatitis C screening programs targeted at risk groups hidden in the general population: a systematic review. *BMC Public Health*. 2014; Available at: <http://bmcpublihealth.biomedcentral.com>.
3. Патлусов Е.П. Клиническая и прогностическая оценка инвазивной и неинвазивной методик диагностики фиброза печени у больных хроническим гепатитом С.: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.09. Москва; 2018.
4. Burra, P. Liver abnormalities and endocrine diseases *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2013; 27(4):553-563.
5. Mitchell S., Bungay V., Day C.A.. Has the Experience of Hepatitis C Diagnosis Improved Over the Last Decade? An Analysis of Canadian Women's Experiences. *Can. J. Nurs. Res.* 2016; 48(1): 21-28.
6. Mohd Hanafiah K., Groeger J., Flaxman A.D. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology*. 2013;57:1333-1342.
7. Федоров Б.А., Колесникова Л.И., Сутурина Л.В. Состояние гормонально-метаболического гомеостаза у женщин репродуктивного возраста с вирусным гепатитом В и С. *Медицинские науки. Фундаментальные исследования*. 2011;2:157-160.
8. Aimilia Karampatou, Xue Han, Loreta A. Kondili at all. Premature ovarian senescence and a high miscarriage rate impair fertility in women with HCV. *Journal of Hepatology*. 2018; 68: 33-41.
9. Жданов К.В., Лобзин Ю.В., Гусев Д.А., Козлов К.В. Вирусные гепатиты. С-Пб.: Фолиант; 2011.
10. Козлов К.В. Хронические вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение, наблюдение и экспертиза в военно-медицинских учреждениях.: автореф. дис... докт. мед. наук: 14.01.09. С-Пб; 2015.