

Особенности течения и подходов к ведению вирусных гепатитов во время беременности (часть 1).

И.Л. Кляритская, Т.А. Цапьяк, Е.И. Григоренко, И.А. Иськова, В.В. Кривой

Features of the course and approaches to the management of viral hepatitis during pregnancy (part 1).

I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsaryak, E.I. Grigorenko, I.A. Iskova, V.V. Krivy

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского». Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

Ключевые слова: вирусный гепатит, гепатотропные вирусы, передача инфекции от матери ребенку, клиническая оценка беременных.

Резюме

Особенности течения и подходов к ведению вирусных гепатитов во время беременности (часть 1).

И.Л. Кляритская, Т.А. Цапьяк, Е.И. Григоренко, И.А. Иськова, В.В. Кривой

Несмотря на успешное внедрение в практическое здравоохранение вакцинации и эффективной противовирусной терапии, распространенность и социально-экономическое бремя вирусных гепатитов остаются высокими. Своевременная диагностика вирусных гепатитов у беременных является ключевым моментом устранения рисков неблагоприятного исхода беременности и профилактики передачи инфекции от матери ребенку. Наибольший риск для матери и плода представляет инфекция вирусами гепатитов А и Е, которые являются одной из самых частых причин желтухи и острого гепатита у беременных. Напротив, инфекция вирусами гепатита В, С и D чаще диагностируется уже на стадии хронической инфекции. Особенностью оценки функционального состояния печени при выявлении гепатотропных вирусов у беременных является физиологические отклонения референсных значений биохимических показателей крови. Кроме того, тактика противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов во время беременности и лактации требует специфического подхода с учетом рисков вертикальной передачи инфекции, активности

Кляритская Ирина Львовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». klriga3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Цапьяк Татьяна Анатольевна, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: tsaryak69@mail.ru

Григоренко Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», e-mail: egrigorenko@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Иськова Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского». Irinasimf@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Кривой Валерий Валентинович, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского», кафедра терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины), доцент, кандидат медицинских наук, E-mail: valeriy-krivy@mail.ru

процесса и сроков физиологической беременности.

Abstract

Features of the course and approaches to the management of viral hepatitis during pregnancy (part 1).

I.L. Kliaritskaia, T.A. Tsapyak, E.I. Grigorenko, I.A. Iskova, V.V. Krivy

Despite the successful introduction of vaccination and effective antiviral therapy into practical healthcare, the prevalence and socioeconomic burden of viral hepatitis remain high. Timely diagnosis of viral hepatitis in pregnant women is the key to eliminating the risks of adverse pregnancy outcomes and preventing mother-to-child transmission of the infection. The greatest risk to mother and fetus is infection with hepatitis A and E viruses, which are one of the most common causes of jaundice and acute hepatitis in pregnant women. On the contrary, infection with hepatitis B, C and D viruses is more often diagnosed already at the stage of chronic infection. A feature of the assessment of the functional state of the liver in the detection of hepatotropic viruses in pregnant women is physiological deviations of the reference values of blood biochemical parameters. In addition, the tactics of antiviral therapy for chronic viral hepatitis during pregnancy and lactation requires a specific approach, taking into account the risks of vertical transmission of infection, the activity of the process and the timing of physiological pregnancy.

Вирусный гепатит вызывается разнообразным набором вирусов с различным строением, механизмами передачи, эпидемиологическими особенностями, характером течения, но, несмотря на эти различия, они имеют общую склонность к инфицированию и размножению в гепатоцитах человека. Их называют гепатотропными вирусами (А, В, С, D, E) и они вызывают большинство случаев гепатита. Гепатит, в гораздо более редких случаях, также может быть вызван другими негепатотропными вирусами, такими как цитомегаловирус, вирус герпеса, вирус Эпштейна-Барр и вирус гриппа. Эти вирусы не нацелены на печень, но поражают ее как часть распространенного в организме острого вирусного процесса [1, 2] (Табл. 1).

Распространенность вирусных гепатитов, как острых, так и хронических форм, остается глобальной и продолжает расти. В 2017 г. в опубликованном Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) докладе о глобальном гепатите было указано, что только в 2015 году зарегистрировано более 10 млн новых случаев инфицирования и 1,34 млн смертей от вирусных гепатитов [3]. Глобальная распространенность вируса гепатита С (ВГС) в 2015 году составила 71 миллион случаев, а вируса гепатита В (ВГВ) в 2016 году — 257 миллионов случаев [3] по сравнению с примерно 38 миллионами людей, живущих с ВИЧ [4]. 96% всех смертей от гепатита приходится на гепатиты В и С [3]. Распространяясь практически среди всех возрастных групп, независимо от национальных принадлежностей, гепатотропная инфекция может поражать беременных женщин, вызывая перинатальную и материнскую заболеваемость и смертность. Хотя все вирусы гепатита могут вызывать заболевание матери и ребенка, наибольший риск для здоровья матери, а затем и плода наблюдается при заражении во время беременности вирусом гепатита А (ВГА) или вирусом гепатита Е (ВГЕ)

с развитием острой формы болезни. Напротив, парентеральные гепатотропные ВГВ, ВГС и вирус гепатита D (ВГD) связаны с тяжестью основного заболевания печени у матери и риском передачи инфекции от матери ребенку (ПИМР). Расширение наших знаний и возможностей по профилактике материнской заболеваемости вирусными гепатитами и ПИМР является ключом к снижению глобального бремени вирусных гепатитов [4].

Инфицирование вирусами гепатита А и Е является причиной большинства местных эпидемических вспышек и проявляется в виде острого гепатита во время беременности. Инфекция ВГА остается самоограничивающейся, в то время как ВГЕ имеет более высокую распространенность и вызывает значительную заболеваемость [5]. Острый гепатит возникает при заражении любым из пяти вирусов, но инфекция, вызванная ВГЕ, представляет наибольший риск для беременных женщин, сочетается с повышенным уровнем материнской смертности и гибелью плода, а также имеет отчетливое географическое распространение, вызванное заражением источников воды. Против ВГЕ существуют вакцины, но их применение еще не одобрено ВОЗ [5].

Гепатит В относится к наиболее распространенной форме вирусного заболевания печени у беременных и его диагностика является частью программы дородового скрининга. Матерям с высокой вирусной нагрузкой (ДНК ВГВ более $2,0 \times 10^5$ МЕ/мл) рекомендуется проведение противовирусной терапии, а новорожденные получают как активную, так и пассивную иммунизацию. Гепатиты С и D у беременных, как и в общей популяции, обычно обнаруживаются в виде хронических инфекций. Серьезной проблемой острого вирусного гепатита является риск ПИМР, т.е. вертикальной передачи.

Табл. 1.

Вирусные гепатиты и беременность [5].

	Гепатит А	Гепатит В	Гепатит С	Гепатит D	Гепатит E
Семейство	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Deltaviridae	Calciviridae
Структура нуклеиновой кислоты	(+) RNA		(+) RNA	Кольцевая (-) RNA	(+) RNA
Размер генома (kb)	7-9	3-4	10-12	1,7	7-8
Оболочка	нет	есть	есть	есть	нет
Основные пути горизонтальной передачи	Фекально-оральный, половой, парентеральный	Половой, парентеральный	Половой, парентеральный	Половой, парентеральный	Фекально-оральный, половой, парентеральный, зоонозный
Скрининг и серологическая диагностика	Anti -HAV IgM в крови и кале	HBsAg	Anti-HCV IgM Anti-HCV IgG	Anti-HDV IgM Delta Antigen	Anti-HEV IgM
Течение при беременности	Доброкачественное, саморазрешающееся.	Острая и хроническая инфекция. Распространенные вспышки.	Острая и хроническая инфекция	Для распространения требуется ко-инфекция с ВГВ.	Острое, 20% риск материнской смертности во время беременности
Риск вертикальной передачи (ВП)	Возможен/редко	30%, связан с уровнем вирусемии у матери	3-10%, связан с уровнем вирусемии у матери	Нехарактерный	Да (46%)
Профилактика (предотвращение) ВП	Предотвращение заражения с помощью общественных гигиенических мероприятий	Аntenатальная противовирусная терапия. Активная и пассивная neonатальная иммунизация.	Назначение терапии с целью снижения вирусной нагрузки у матери	Снижение вирусной нагрузки ВГВ	Предотвращение заражения с помощью общественных гигиенических мероприятий
Грудное вскармливание	Да/безопасно	Да/безопасно	Да/безопасно	Да	Небезопасно в острой фазе
Наблюдение за младенцем	Не показано	Серологическое исследование крови через 3 месяца после окончания курса вакцинации, обычно до достижения возраста 9 месяцев.	Анализ крови на anti-HCV через 12-18 месяцев (после исчезновения материнских антител)	Не показано	Интенсивный мониторинг последствий ВП, если она произошла
Вакцинация	Да	Да	Нет	Нет	Две вакцины на стадии клинических исследований
Хронизация	Нет	Да	Да	Да	Нет

Особенности клинической оценки беременных.

Острый вирусный гепатит является наиболее частой причиной желтухи у беременных [6]. В большинстве случаев клиническое течение доброкачественное, но в некоторых случаях заболевание манифестируется синдромом холестаза, который имеет длительное затяжное течение, вплоть до послеродового периода [5]. Вирионы, внедряющиеся в гепатоциты, атакуются иммунной системой хозяина, что приводит к острой воспалительной реакции – острому гепатиту. Клиника характеризуется лихорадкой, недомоганием, потерей аппетита, болью в животе (обычно в правом подреберье), тошнотой, рвотой и желтухой [7]. Другие признаки включают темную окраску мочи из-за повышения уровня прямого билирубина и светлый стул. В тяжелых случаях могут возникнуть энцефалопатия и коагулопатия из-за нарушения функции печени. Физикальное обследование беременных до развития желтухи обычно не выявляет каких-либо отклонений от нормы. Однако, у 10% пациенток может отмечаться болезненность в правом подреберье и гепатомегалия, а у 5% — спленомегалия и лимфаденопатия [8].

Поврежденные гепатоциты высвобождают трансаминазы и билирубин, вызывая их повышение в кровотоке во время острых или текущих активных хронических инфекций [9]. Повышение уровня билирубина является результатом либо нарушения захвата, конъюгации и выведения билирубина, либо утечки из поврежденных гепатоцитов или желчных протоков. Уровни аммиака также повышаются, поскольку печень в результате некроза гепатоцитов не может его метаболизировать. Уровни аминотрансфераз – аспартатаминотрансферазы (АСТ) (также называемой сывороточной глутаминовой оксалоуксусной трансаминазой – SGOT) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) (также называемой сывороточной глутаминовой пировиноградной трансаминазой-SGPT) повышаются, отражая общее повреждение гепатоцитов. Уровни этих трансаминаз начинают повышаться в продромальный период, предшествующий возникновению клинической желтухи. АЛТ обычно выше, чем АСТ, но абсолютные уровни плохо коррелируют с клинической тяжестью и могут достигать максимума при уровнях выше 1000 МЕ/л (нормальный диапазон 10-40 МЕ/л).

По мере прогрессирования заболевания нарушается синтетическая функция печени. Повышение протромбинового времени (ПВ), частичного тромбoplastинового времени (ЧТВ) и международного нормализованного отношения (МНО) происходит из-за снижения синтеза витамин К-зависимых факторов свертывания крови (FII, FVII, FIX и FX) и антитромботических белков C и S [10]. VII фактор свертывания крови имеет самый короткий период полувыведения, поэтому, МНО, изменяется довольно рано [11]. Альбумин, который также является маркером функции печени, достаточно длительное

время может оставаться в пределах референсных значений из-за его более длительного периода полувыведения. Однако, при оценке лабораторных показателей следует учитывать физиологические отклонения референсных значений во время беременности (табл. 2).

При обследовании беременной важно дифференцировать острый и хронический вирусные гепатиты [13, 14]. Особенностью хронической формы, затрудняющей своевременную диагностику, является латентное или малосимптомное течение, что не позволяет отследить давность заболевания. Диагноз часто ставится при скрининге или во время исследования необъяснимых нарушений функции печени. Хотя острый вирусный гепатит часто возникает во время беременности, ведение беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом является более распространенной проблемой, а профилактика передачи инфекции от матери ребенку – основной задачей оказания медицинской помощи на этом этапе.

Гепатит А (ГА)

Инфекция ВГА является наиболее частой причиной острого вирусного гепатита во всем мире [15]. Несмотря на возможности предотвратить передачу инфекции с помощью вакцинации, ежегодно в мире регистрируется 1,4 миллиона случаев гепатита А [16]. Распространенность широко варьирует в разных странах. По оценкам ВОЗ, в 2016 г. смертность от гепатита А достигла более 7000 человек и составляет 0,5% всех смертей, связанных с вирусным гепатитом [17]. В результате применения целого ряда противоэпидемических мер по предотвращению фекально-орального пути передачи вируса, инфекция ВГА стала очень редкой в странах с высоким уровнем дохода и, к сожалению, это сыграло отрицательную роль в отношении формирования стойкого иммунитета у женщин фертильного возраста. В отсутствие своевременной вакцинации от вируса гепатита А и отсутствия контакта с данной инфекцией в детском и подростковом возрасте, в период беременности женщины стали подвержены более высокой вероятности инфицирования с развитием острого гепатита А. Например, в Южной Корее, где распространенность ВГА-инфекции среди детей и подростков резко снизилась, заболеваемость ВГА среди женщин увеличилась со 151 случая в 2002 г. до 4779 в 2009 г., при этом наибольший рост наблюдался среди женщин в возрасте 20-39 лет [18].

ВГА представляет собой небольшой безоболочечный одноцепочечный РНК-содержащий вирус семейства Picornaviridae с семьей известными генотипами. ВГА обнаруживается в крови или стуле и является высококонтагиозным, при этом распространение происходит при тесном личном контакте или при употреблении зараженной пищи или воды, а также может передаваться половым путем при оральном сексе [19]. Средний инкубационный

Изменения лабораторных показателей во время физиологической беременности [12].

Показатели	Изменения по сравнению с нормой	Триместр максимальных изменений
Общий белок	Снижение	II-III
Альбумины	Снижение (на 20%)	II-III
γ-глобулины	Норма или небольшое снижение	III
α-глобулины	Повышение	III
β-глобулины	Повышение	III
Холестерин	Повышение (в 1,5-2 раза)	III
Триглицериды	Повышение (в 3 раза)	III
Щелочная фосфатаза	Повышение (в 2-4 раза)	III
Желчные кислоты	Повышение (до 10 мкмоль/л)	III
Прямой билирубин	Не изменяется или слабо повышается	I-III
АСТ/АЛТ	Не изменяется	-
γ-ГТ	Не изменяется	-
Церулоплазмин	Повышение	III
Трансферрин	Повышение	III
Фибриноген	Повышение	III
Факторы свертывания VII, VIII, IX, X, протромбиновый индекс	Повышение	III
α-фетопроtein	Повышение	III

период составляет около четырех недель (от 2 до 6 недель) [20].

ПИМР ВГА встречается очень редко [21]. Симптомы острой инфекции ВГА обычно длятся не более двух месяцев и состоят из недомогания, утомляемости, тошноты, рвоты и анорексии. Они могут совпадать с легкими недомоганиями беременных, поэтому особое внимание следует уделять наличию лихорадки, боли в животе, желтухе, зуду и потемнению мочи. Сообщалось об атипичных проявлениях НАВ-инфекции с рецидивирующим гепатитом и двухфазным повышением сывороточной аминотрансферазы с интервалом 4-7 недель, а также длительным холестаазом до 6 месяцев с острым повреждением почек [22].

Беременность не оказывает отрицательного влияния на течение ВГА [5]. Обнаружение ВГА в крови и фекалиях возможно через 10-12 дней после первичного инфицирования [23, 20], однако, диагноз ставится на основании обнаружения в сыворотке крови иммуноглобулина М ВГА (IgM).

Что касается рисков, связанных с ВГА-инфекцией во время беременности, острая ВГА-инфекция может повышать частоту преждевременных родов, отслойки плаценты и преждевременного разрыва плодных оболочек, но данных имеющихся исследований недостаточно [24, 25]. Острая печеночная

недостаточность, вызванная ВГА-инфекцией, редко регистрируется во время беременности [26, 27], но были описаны случаи острой ВГА-инфекции у матери, приводящие к повреждению печени плода и ПИМР [8]. Лечение острой ВГА-инфекции является симптоматическим (например, гидратация и противорвотные средства, если необходимо), однако, тщательное наблюдение за матерями важно ввиду риска преждевременных родов. Противовирусная терапия ВГА недоступна, хотя доклинические данные *in vitro* позволяют предположить, что софосбувир может оказывать действие против ВГА [9].

Вакцинация против ВГА представляется безопасной при беременности: Центры по контролю и профилактике заболеваний рекомендуют введение вакцины против гепатита А беременным женщинам по медицинским показаниям [28]. В ретроспективном исследовании 1140 беременных, получивших инактивированную вакцину против ВГА, отмечено отсутствие увеличения частоты развития нежелательных явлений у матери или ребенка, по сравнению с 652 684 беременностями без введения вакцины против ВГА [29, 30].

Грудное вскармливание женщин с ВГА относительно безопасно. Хотя РНК ВГА, анти-ВГА IgG и IgM обнаруживаются в грудном молоке [31], грудное вскармливание не связано с неонатальной инфек-

цией и должно поощряться.

Гепатит В (ГВ)

По оценкам ВОЗ, в 2015 г. 257 миллионов человек, в том числе 65 миллионов женщин детородного возраста, жили с хронической инфекцией гепатита В (определяемой как положительная реакция на поверхностный антиген гепатита В) [3]. По оценкам, ежегодно рождают 4,5 миллиона женщин с хронической инфекцией ВГВ, причем наибольшее их число проживает в регионах Африки и Западной части Тихого океана. Распространенность гепатита В наиболее высока в Западно-Тихоокеанском регионе и Африканском регионе, где инфицировано 6,2% и 6,1% взрослого населения, соответственно [32]. В регионе Восточного Средиземноморья, регионе Юго-Восточной Азии и Европейском регионе инфицировано, по оценкам, 3,3%, 2,0% и 1,6% населения в целом. Напротив, в Америке инфицировано только 0,7% населения [32]. У тех, кто инфицирован в раннем возрасте, внутриутробно, во время родов или в раннем младенчестве, в 90% случаев развивается хроническая инфекция [33, 34]. Снижение распространенности данной инфекции будет достигнуто благодаря региональным программам иммунизации, которые сократят число женщин с хронической инфекцией ВГВ и эффективно предотвратят ПИМР у всех женщин, подверженных риску ее передачи [35-40].

ВГВ представляет собой оболочечный частично двухцепочечный ДНК-вирус семейства *Herpesviridae* с десятью генотипами (A-J) [41]. Ядро нуклеокапсида имеет диаметр 27 нм, и из него происходит ядерный антиген гепатита В (НВсAg). Ядро окружено липопротеиновой оболочкой или оболочкой, которая представляет собой НВsAg [42, 43]. Липопротеин оболочки вырабатывается в избыточных количествах и высвобождается в кровоток в виде НВsAg [42]. Концентрация ВГВ наиболее высока в сыворотке крови и раневом экссудате. Умеренная концентрация обнаруживается в сперме, вагинальном секрете и слюне, низкие или неопределяемые уровни обнаруживаются в моче, фекалиях, поте, слезах и грудном молоке [44].

Специфические тесты оценивают специфические маркеры ВГВ (антигены и антитела ВГВ), которые были разделены на три клинически значимые группы:

Поверхностный антиген (НВsAg) и антитела (анти-НВs):

НВsAg имеет тенденцию появляться в сыворотке крови за несколько недель до появления симптомов острого гепатита и сохраняться в течение многих лет при хронических инфекциях. Этот антиген указывает на то, что пациент потенциально заразен. Анти-НВs появляются во время выздоровления и свидетельствуют о разрешении болезни. Он оста-

ется положительным на всю жизнь у 80% пациентов [4, 44].

Ядерный (коровский) антиген (НВсAg) и антитела (анти-НВс):

НВсAg не обнаруживается в кровотоке, в то время как антитела против НВс (анти-НВс) появляются первыми и могут надежно диагностировать острую инфекцию. Анти-НВс IgM появляются на ранних стадиях заболевания и исчезают через 6 месяцев, в то время как анти-НВс IgG появляются в период выздоровления и остаются на всю жизнь.

«е» или преко-антиген (НВеAg) и антитела (анти-НВе):

НВеAg указывает на инфекционность и тяжесть заболевания. Хроническое течение вероятно, если НВеAg остается положительным в течение 2-3 месяцев после острой фазы. Присутствие этого антигена коррелирует с повышенным уровнем ДНК ВГВ. Тестирование целых вирусных частиц или вирионов также доступно, и ДНК ВГВ стала лучшим средством контроля инфекции и критерием назначения противовирусной терапии. Вирусная нагрузка менее 200 000 МЕ/мл связана с меньшей вероятностью ПИМР [4].

Перинатальная передача от матери новорожденному ребенку является наиболее распространенным путем передачи ВГВ [45]. Однако, заражение может произойти и в случае нарушения барьера между матерью и плодом, как правило, при проведении пренатальных инвазивных тестов [46, 47]. В когортном исследовании 158 женщин с гепатитом В, НВsAg был обнаружен в клетках ворсинчатого трофобласта и эндотелиальных клетках сосудов плаценты, а ДНК ВГВ была идентифицирована с помощью гибридизации *in situ* с градиентом инфицированных плацентарных клеток, потенциально объясняя внутриутробную инфекцию ВГВ [48]. Амниоцентез, особенно у женщин с высокой вирусемией ВГВ (т. е. ДНК ВГВ $\geq 7,0 \log_{10}$ МЕ/мл), связан с ПИМР [46, 47]. В связи с этим необходимо консультирование перед любой инвазивной процедурой, особенно при высокой вирусной нагрузке, с целью рассмотрения альтернативного неинвазивного пренатального тестирования [49]. Целесообразность противовирусной терапии для снижения уровня ДНК ВГВ у матери перед инвазивным тестированием требует дальнейшего изучения.

Таким образом, вертикальная передача происходит в основном у новорожденных с высоким риском развития хронической инфекции ВГВ [42]. Если мать-носительница ВГВ также положительна на антиген «е» гепатита В (НВеAg), вероятность инфицирования ее новорожденного составляет 90%. Иммунопрофилактика с помощью иммуноглобулина гепатита В и вакцинация против ВГВ проводится младенцу в течение 12 часов после рождения [50,

редких случаях острая инфекция может осложниться острой печеночной недостаточностью, требующей трансплантации печени [55]. Трансплантация печени может спасти жизнь, но связана с высокой перинатальной смертностью [55]. Острая инфекция ВГВ, по-видимому, не влияет на течение беременности или перинатальный исход, за исключением повышенного риска преждевременных родов в результате принудительных вмешательств при тяжелом заболевании матери [4].

При хроническом заболевании, которое является распространенной формой инфекции вируса гепатита В, измененный иммунитет во время беременности может увеличить риск обострений ГВ, который, как сообщается, составляет около 6-14% у женщин во время беременности и от 10% до 50% в послеродовой период [56]. У женщин с хроническим гепатитом В сывороточные уровни ДНК ВГВ и вирусных антигенов (HBsAg, HBeAg) в основном стабильны во время беременности несмотря на повышенный уровень кортикостероидов надпочечников, эстрогена и прогестерона [57, 58]. Частота вспышек активности АЛТ у женщин с инфекцией ВГВ во время беременности и в послеродовой период варьирует. В когортном исследовании, проведенном в четырех больничных клиниках США с 2006 по 2015 г., 311 женщин с ВГВ-инфекцией, преимущественно африканского или азиатского происхождения, но с неполными данными о статусе HBeAg, наблюдались во время и после беременности [59]. Вспышки активности АЛТ с уровнями ≥ 2 раз выше верхней границы нормы были зарегистрированы в 14% из 311 беременностей и в послеродовом периоде в 16% из 134 беременностей [60]. Положительный тест на HBeAg и более молодой возраст были связаны с риском повышения активности АЛТ. Среди 50 обострений желтуха развилась у пяти беременных до родов, у одной женщины в послеродовом периоде, а у одной женщины с циррозом печени развились асцит и желтуха в послеродовом периоде [59]. Однако, большинство обострений ВГВ являются легкими и самокупирующимися, и, при отсутствии выраженного фиброза или коинфекции гепатита D, лишь в некоторых случаях прогрессируют до печеночной декомпенсации или желтухи [59]. Тем не менее, разумно контролировать уровни АЛТ в течение первых шести месяцев после родов или в течение первых шести месяцев после прекращения приема противовирусных препаратов у матерей, получающих противовирусное лечение в третьем триместре [4].

Неясно, влияет ли инфекция ВГВ на исходы беременности. Имеются неопределенные ассоциации хронического ВГВ с гестационным диабетом, дородовым кровотечением и угрозой преждевременных родов [61], но эти данные не были подтверждены исследованиями хорошего качества. Нет никаких сомнений в том, что женщины с циррозом в исходе гепатита В (как и при других тяжелых заболеваниях печени) имеют повышенный риск материнской и внутриутробной смертности [62].

HBsAg-положительные женщины должны пройти вирусологическое (HBeAg и ДНК HBV) и биохимическое (уровень АЛТ) обследование, предпочтительно в первом или втором триместре для выявления показаний к противовирусной терапии для матери или плода (рис. 1).

В настоящее время не существует препарата с достаточной эффективностью в отношении полной элиминации ВГВ, поэтому целью лечения остается подавление активности вируса и предотвращение прогрессирования заболевания до стадии цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы [5].

Систематический обзор подтвердил безопасность нескольких одобренных противовирусных препаратов против ВГВ (ламивудин, телбивудин и тенофовир адизопроксилфумарат) при беременности без увеличения числа врожденных аномалий, преждевременных родов, послеродового кровотечения или повышения уровня креатинкиназы у матери [47, 48]. Ламивудин и тенофовир не связаны с тератогенным действием даже в первом триместре [63]. Противовирусная терапия матери может уменьшить неэффективность иммунопрофилактики у младенцев [64, 65, 66]. Существует соглашение о том, что риск неэффективности иммунопрофилактики крайне низкий при уровне ДНК ВГВ $< 5,3 \log_{10}$ МЕ/мл ($< 200\,000$ МЕ/мл), и клинически значим, когда ДНК ВГВ составляет $> 7,0 \log_{10}$ МЕ/мл [67, 68]. Противоречия остаются, когда уровни материнской ДНК ВГВ находятся в «серой зоне» (между 5,3 и 7,0 \log_{10} МЕ/мл). Доля женщин, попадающих в эту серую зону, широко варьируется (от 6% до 40%), что отражает различия в тестах и, возможно, различия в когортах клинических исследований [69, 70].

Противовирусная профилактика, начатая на 28-32 неделе беременности, позволяет адекватно подавить вирусную нагрузку и предотвратить ПИМР [4, 51, 64]. Субоптимальное снижение вирусной нагрузки может произойти в случае преждевременных родов, что оправдывает начало противовирусной профилактики в 28 недель, а не в 32 недели. Чрезвычайно высокая исходная вирусная нагрузка (определяемая как $> 8,0 \log_{10}$ МЕ/мл) может быть фактором риска субоптимальной супрессии ДНК ВГВ при родах (то есть $< 200\,000$ МЕ/мл) и требует рассмотрения вопроса о начале противовирусной профилактики ранее, во втором триместре [64, 71]. Прием противовирусных препаратов может быть прекращен при родах и возобновлен, при наличии показаний, через 3 месяца после родов.

Грудное вскармливание не должно быть ограничено [72]. Хотя ВГВ присутствует в грудном молоке, дети, находящиеся на грудном вскармливании, не подвергаются более высокому риску инфицирования ВГВ, чем дети, находящиеся на искусственном вскармливании, при условии, что они получают вакцину при рождении. ВОЗ рекомендует безотлагательно иммунизировать детей грудного вскармливания, независимо от статуса матери по ВГВ [73]. Тенофовир в минимальном количестве попадает в

грудное молоко и секретируется в форме, которая плохо усваивается младенцами [74]. Общее воздействие на младенцев, вероятно, незначительно, по оценкам одного исследования оно составляет ~0,03% пероральной дозы [75]. Тенофовир алафенамид, который имеет меньшую почечную и костную токсичность, является препаратом выбора для кормящих женщин, но исследования его фармакокинетики в грудном молоке отсутствуют.

Выводы:

- Инфицирование ВГА во время беременности может увеличить частоту неблагоприятных исходов беременности. Имеются сообщения о случаях, приводящих к повреждению печени плода и передаче ВГА от матери ребенку.
- Беременные женщины с хроническим вирусным гепатитом В могут иметь повышенный риск преждевременных родов и гестационного диабета.
- Существует риск ПИМР ВГВ, особенно у женщин с высоким уровнем вирусемии, но этот риск снижается при назначении матери противовирусной терапии, своевременном проведении иммунопрофилактики у младенцев.

Литература

1. Williamson C., Mackillop L., Heneghan M. *Diseases of the liver, biliary system, and pancreas* // Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine. 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier. – 2009. – С. 1059-77.
2. Morocco S., Korman A., Stein J. *Influenza A hepatitis in pregnancy* // *Obstetrics & Gynecology*. – 2014. – Т. 124. – №. 2. – С. 431-433.
3. World Health Organization. *Global hepatitis report, 2017* (WHO, 2017)
4. Terrault, N. A., Levy, M. T., Cheung, K. W., & Jourdain, G. (2020). *Viral hepatitis and pregnancy*. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*.
5. Chilaka, V. N., & Konje, J. C. (2021). *Viral Hepatitis in pregnancy*. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 256, 287-296.
6. Hay J. E. *Liver disease in pregnancy* // *Hepatology*. – 2008. – Т. 47. – №. 3. – С. 1067-1076.
7. Casey, L. C. et al. *Acute liver failure (ALF) in pregnancy: how much is pregnancy-related?* *Hepatology* <https://doi.org/10.1002/hep.31144> (2020)
8. Leikin, E. et al. *Intrauterine transmission of hepatitis A virus*. *Obstet. Gynecol.* 88, 690-691 (1996).
9. Jiang, W. et al. *Sofosbuvir inhibits hepatitis A virus replication in vitro assessed by a cell-based fluorescent reporter system*. *Antivir. Res.* 154, 51-57 (2018)
10. Wendon J, J C, A D, FS L, M M, D S, et al. *EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure*. *J Hepatol* 2017;66:1047-81, [doi:https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.12.003).
11. Wada H, Usui M, Sakuragawa N. *Hemostatic abnormalities and liver diseases*. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:772-8, [doi:https://doi.org/10.1055/s0029-1145259](https://doi.org/10.1055/s0029-1145259)
12. Е.И. Григоренко, Е.В. Максимова, И.А. Клярцкая *Заболевания печени у беременных* // *Крымский терапевтический журнал*. – 2020. – №2. – 21-30 с.
13. Cacciola I, Scoglio R, Alibrandi A, Squadrito G, Raimondo G, Alibrando A, et al. *Evaluation of liver enzyme levels and identification of asymptomatic liver disease patients in primary care*. *Intern Emerg Med* 2017, [doi:https://doi.org/10.1007/s11739-016-1535-2](https://doi.org/10.1007/s11739-016-1535-2)
14. Agrawal S, Dhiman RK, Limdi JK. *Evaluation of abnormal liver function tests*. *Postgrad Med J* 2016, [doi:https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133715](https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133715)
15. yan Seto MT, Cheung KW, Hung IFN. *Management of viral hepatitis A, C, D and E in pregnancy*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020, [doi:https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.009](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.009)
16. Jacobsen, K. H. *The global prevalence of hepatitis A virus infection and susceptibility: a systematic review* (WHO, 2008)
17. World Health Organization [WHO]. *Hepatitis A*. *World Heal Organ n.d.* <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a> (accessed September 11, 2020)
18. Cho, G. J. et al. *Hepatitis A virus infection during pregnancy in Korea: hepatitis A infection on pregnant women*. *Obstet. Gynecol. Sci.* 56, 368-374 (2013).
19. Rivas V, Barrera A, Pino K, Núñez R, Caceres CJ, Lopez-Lastra M, et al. *Hepatitis A outbreak since November 2016 affecting men who have sex with men (MSM) in Chile connected to the current outbreak in MSM in Europe, situation up to October 2017*. *Eurosurveillance* 2018;(23):18-00060, [doi:https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.9.18-00060](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.9.18-00060).
20. Chai SJ, Gu W, O'Connor KA, Richardson LC, Tauxe RV. *Incubation periods of enteric illnesses in foodborne outbreaks, United States, 1998-2013*. *Epidemiol Infect* 2019, [doi:https://doi.org/10.1017/S0950268819001651](https://doi.org/10.1017/S0950268819001651).
21. Hamburg-Shields E, Prasad M. *Infectious hepatitis in pregnancy*. 2019
22. Jeong S-H, Lee H-S. *Hepatitis a: clinical manifestations and management*. *Intervirology* 2010;53:15-9, [doi:https://doi.org/10.1159/000252779](https://doi.org/10.1159/000252779).
23. yan Seto MT, Cheung KW, Hung IFN. *Management of viral hepatitis A, C, D and E in pregnancy*. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020, [doi:https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.009](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.009).
24. Elinav, E. et al. *Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor*. *Gastroenterology* 130, 1129-1134 (2006)
25. Chaudhry, S. A. & Koren, G. *Hepatitis A infection during pregnancy*. *Can. Fam. Physician* 61, 963-964 (2015).
26. Simsek, Y. et al. *Fulminant hepatitis A infection in second trimester of pregnancy requiring living-donor liver transplantation*. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 38, 745-748 (2012).
27. Casey, L. C. et al. *Acute liver failure (ALF) in pregnancy: how much is pregnancy-related?* *Hepatology* <https://doi.org/10.1002/hep.31144> (2020).
28. *Advisory Committee on Immunization Practices*, Fiore, A. E., Wasley, A. & Bell, B. P. *Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR Recomm. Rep.* 55, 1-23 (2006).
29. Moro, P. L. et al. *Reports to the vaccine adverse event reporting system after hepatitis a and hepatitis AB vaccines in pregnant women*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 210, 561.e1-561.e6 (2014).
30. Groom, H. C. et al. *Uptake and safety of hepatitis A vaccination during pregnancy: a vaccine safety datalink study*. *Vaccine* 37, 6648-6655 (2019)
31. Dandi N, Shouval D, Stein-Zamir C, Ackerman Z. *Breastmilk Hepatitis A Virus RNA in Nursing Mothers with Acute Hepatitis A Virus Infection*. *Breastfeed Med* 2012;7:313-5, [doi:https://doi.org/10.1089/bfm.2011.0084](https://doi.org/10.1089/bfm.2011.0084).
32. World Health Organization [WHO]. *Hepatitis B* 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (accessed September 11, 2020).
33. Edmunds, W. J. et al. *The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state*. *Proc. R. Soc. Lond. B* 253, 197-201 (1993).
34. Beasley, R. P. et al. *Hepatitis B immune globulin (HBIG) efficacy in the interruption of perinatal transmission of hepatitis B virus carrier state. Initial report of a randomised double-blind placebocontrolled trial*. *Lancet* 2, 388-393 (1981)
35. Hu, Y. C. et al. *Seroprevalence of hepatitis B virus in Taiwan 30 years after the commencement of the national vaccination program*. *PeerJ* 6, e4297 (2018).
36. Hofstraat, S. H. I. et al. *Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: a systematic review*. *Epidemiol. Infect.* 145, 2873-2885 (2017).
37. Su, W. J. et al. *The impact of universal infant hepatitis B immunization on reducing the hepatitis B carrier rate in pregnant women*. *J. Infect. Dis.* 220, 1118-1126 (2019).
38. Walker, T. Y. et al. *Characteristics of pregnant women with hepatitis B virus infection in 5 US public health jurisdictions, 2008-2012*. *Public Health Rep.* 131, 685-694 (2016).
39. Shepard, C. W. et al. *Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination*. *Epidemiol. Rev.* 28, 112-125 (2006).
40. US Department of Health and Human Services. *Hepatitis B basic information*. *HHS.gov* <https://www.hhs.gov/hepatitis/learn-about-viral-hepatitis/hepatitis-b-basics/index.html> (2019).
41. Revill, P. A. et al. *The evolution and clinical impact of hepatitis B virus genome diversity*. *Nat. Rev*
42. Liang TJ. *Hepatitis B: The virus and disease*. *Hepatology* 2009;49:S13, [doi:https://doi.org/10.1002/hep.22881](https://doi.org/10.1002/hep.22881).
43. Gitlin N. *Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment*. *Clin Chem* 1997, [doi:https://doi.org/10.1093/clinchem/43.8.1500](https://doi.org/10.1093/clinchem/43.8.1500).
44. Robinson W. S. *Hepatitis B Virus and Hepatitis D Virus* // *MAN-*

- DEL, DOUGLAS, and BENNETT, S *Principles and Practice of Infectious Diseases*. – 2000.
45. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy. World Health Organization; 2020.
46. Han, Z. et al. Mother-to-child transmission of hepatitis B virus after amniocentesis: a retrospective matched cohort study. *Prenat. Diagn.* 39, 431-440 (2019).
47. Yi, W. et al. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J. Hepatol.* 60, 523-529 (2014).
48. Xu, D. Z. et al. Role of placental tissues in the intrauterine transmission of hepatitis B virus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 185, 981-987 (2001)
49. Mackie, F. L. et al. The accuracy of cell-free fetal DNA-based non-invasive prenatal testing in singleton pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *BJOG* 124, 32-46 (2017).
50. Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee W-C. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975, doi:http://dx.doi.org/10.1056/nejm197504102921503.
51. EASL. European Association for the Study of the Liver (EASL). 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2017, doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021.
52. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int* 2009, doi:http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2008.01933.x.
53. Sookoian S. Liver disease during pregnancy: acute viral hepatitis. *Ann Hepatol* 2006, doi:http://dx.doi.org/10.1016/s1665-2681(19)32019-8.
54. Han YT, Sun C, Liu CX, Xie SS, Xiao D, Liu L, et al. Clinical features and outcome of acute hepatitis B in pregnancy. *BMC Infect Dis* 2014, doi:http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-368.
55. Kimmich N, Dutkowski P, Kräbenmann F, Müllhaupt B, Zimmermann R, Ochslein-Köhlle N. Liver transplantation during pregnancy for acute liver failure due to HBV infection: a case report. *Case Rep Obstet Gynecol* 2013;2013:1-5, doi:http://dx.doi.org/10.1155/2013/356560.
56. Kushner T, Sarkar M. Chronic hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis* 2018;12:24-8, doi:http://dx.doi.org/10.1002/cld.727
57. Bzowej, N. H. et al. Total alanine aminotransferase (ALT) flares in pregnant North American women with chronic hepatitis B infection: results from a prospective observational study. *Am. J. Gastroenterol.* 114, 1283-1291 (2019).
58. Liu, J. et al. Kinetic changes of viremia and viral antigens of hepatitis B virus during and after pregnancy. *Medicine* 94, e2001 (2015).
59. Kushner, T. et al. Incidence, determinants and outcomes of pregnancy-associated hepatitis B flares: a regional hospital-based cohort study. *Liver Int.* 38, 813-820 (2018).
60. Jourdain, G. et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 378, 911-923 (2018).
61. Tse KY, Lai FH, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. *J Hepatol* 2005;43:771-5, doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2005.05.023.
62. Shabeen AM, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. *Liver Int* 2010;30:275-83, doi:http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02153.
63. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry interim report for 1 January 1989 through 31 January 2020 (Registry Coordinating Center, 2020)
64. Pan, C. Q. et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N. Engl. J. Med.* 374, 2324-2334 (2016).
65. Greenup, A. J. et al. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J. Hepatol.* 61, 502-507 (2014).
66. Jourdain, G. et al. Tenofovir versus placebo to prevent perinatal transmission of hepatitis B. *N. Engl. J. Med.* 378, 911-923 (2018).
67. Wen, W. H. et al. Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J. Hepatol.* 59, 24-30 (2013).
68. Cheung, K. W. et al. Immunoprophylaxis failure of infants born to hepatitis B carrier mothers following routine vaccination. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 16, 144-145 (2018).
69. Thilakanathan, C. et al. Mother-to-child transmission of hepatitis B: examining viral cut-offs, maternal HBsAg serology and infant testing. *Liver Int.* 38, 1212-1219 (2018)
70. Zou, H. et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J. Viral Hepat.* 19, e18-e25 (2012)
71. Han, G. R. et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.* 55, 1215-1221 (2011)
72. Shi, Z. et al. Breastfeeding of newborns by mothers carrying hepatitis B virus: a meta-analysis and systematic review. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 165, 837-846 (2011)
73. World Health Organization. *Hepatitis B and breastfeeding* (WHO, 1996)
74. Hu, X., Wang, L. & Xu, F. Guides concerning tenofovir exposure via breastfeeding: a comparison of drug dosages by developmental stage. *Int. J. Infect. Dis.* 87, 8-12 (2019)
75. Benaboud, S. et al. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breast milk of HIV-1-infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEMAA Study, Step 2. *Antimicrob. Agents Chemother.* 55, 1315-1317 (2011).