

Особенности взглядов и подходов к ведению вирусных гепатитов во время беременности (часть 2).

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

Features of the course and approaches to the management of viral hepatitis during pregnancy (part 2).

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

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

Ключевые слова: вирусный гепатит, гепатотропные вирусы, передача инфекции от матери ребенку, клиническая оценка беременных, противовирусная терапия, препараты прямого противовирусного действия.

Резюме

Особенности течения и подходов к ведению вирусных гепатитов во время беременности (часть 2).

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

Во всем мире инфекции, вызванные гепатотропными вирусами (вирус гепатита А, В, С, D или E), ежегодно вызывают 1,34 миллиона смертей, связанных с фульминантными формами острого гепатита, осложнениями цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Каждый из этих пяти вирусов ведет к развитию острого гепатита, но наиболее опасным для беременности является острый гепатит E, при котором значительно повышен риск материнской смертности и гибели плода. Вспышки этого гепатита имеют отчетливое географическое распространение и обычно обусловлены загрязнением воды. Вирусы гепатита В (HBV), гепатита С (HCV) и вирус гепатита D (HDV) также связаны с хроническими инфекциями и поражают 325 миллионов человек во всем мире, что составляет 96% смертности от вирусных гепатитов. Инфекция, вызванная любым гепатотропным вирусом, в том числе коинфекция, связана со специфическими особенностями и рисками для бере-

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: tsapyak69@mail.ru

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», kliga3@yandex.ru, 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина 5/7, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского

Григоренко Елена Ивановна – 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», 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-kryuu@mail.ru

менных женщин и их потомства.

При лечении вирусного гепатита во время беременности необходимо учитывать состояние здоровья матери и развивающегося ребенка, поскольку иммуносупрессивное состояние и гормональные изменения во время беременности и в послеродовой период могут изменить естественное течение инфекции. Хотя острый вирусный гепатит возникает во время беременности, ведение беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом является более распространенной проблемой. Профилактика передачи инфекции от матери ребенку (ПИМР) имеет первостепенное значение для снижения глобального бремени хронического вирусного гепатита. Для достижения поставленных целей, стратегии профилактики должны социально-экономические проблемы регионов и проблемы местного здравоохранения.

В статье каждый вирус гепатита рассматривается отдельно, чтобы обозначить влияние беременности на естественное течение инфекции и то, как вирусные инфекции влияют на исходы для матери и ребенка. Также подчеркиваются уникальные возможности и препятствия для выявления женщин с этими инфекциями и обеспечения соответствующих вмешательств для защиты младенцев и матерей от осложнений вирусных гепатитов.

Ключевые слова: вирусный гепатит, гепатотропные вирусы, передача инфекции от матери ребенку, клиническая оценка беременных, противовирусная терапия, препараты прямого противовирусного действия.

Abstract

Features of the course and approaches to the management of viral hepatitis during pregnancy (part 2).

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

Worldwide, infections caused by hepatotropic viruses (hepatitis A, B, C, D or E) cause 1.34 million deaths each year associated with fulminant forms of acute hepatitis, complications of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Each of these five viruses leads to the development of acute hepatitis, but the most dangerous for pregnancy is acute hepatitis E, which significantly increases the risk of maternal death and fetal death. Outbreaks of this hepatitis have a distinct geographic distribution and are usually associated with water pollution. Hepatitis B (HBV), hepatitis C (HCV) and hepatitis D virus (HDV) viruses are also associated with chronic infections and affect 325 million people worldwide, accounting for 96% of viral hepatitis deaths. Infection with any hepatotropic virus, including coinfection, is associated with specific characteristics and risks for pregnant women and their offspring. When treating viral hepatitis during pregnancy, consideration should be given to the health of the mother and the developing child, as the immunosuppressive state and hormonal changes during pregnancy and the postpartum period can alter the natural course of the infection. Although acute viral hepatitis occurs during pregnancy, the management of chronic viral hepatitis in pregnant women is a more common problem. Prevention of mother-to-child transmission (MTCT) is of paramount importance in reducing the global burden of chronic viral hepatitis. To achieve the set goals, prevention strategies must address the socio-economic problems of the regions and the problems of local health care. The article discusses each hepatitis virus separately to highlight the impact of pregnancy on the natural course of infection and how viral infections affect maternal and child outcomes. The unique opportunities and barriers to identifying women with these infections and providing appropriate interventions to protect infants and mothers from the complications of viral hepatitis are also highlighted.

Key words: viral hepatitis, hepatotropic viruses, mother-to-child transmission, clinical assessment of pregnant women, antiviral therapy, direct antiviral drugs.

Гепатит D (ГД)

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), 5% хронических носителей вируса гепатита В (ВГВ) имеют коинфекцию вирусом гепатита D (ВГД), что соответствует примерно 12 миллионам инфицированных ВГД во всем мире [1]. Имеются данные о больших различиях распространенности коинфекции между странами и регионами. Регионами с высокой заболеваемостью считаются Африка, Азия, острова Тихого океана и Ближний Восток [2, 3]. При этом самая высокая распространенность – 60%, зарегистрирована в Монголии [4].

Точная распространенность ВГД у беременных женщин неизвестна, так как в большинстве регионов нет доступа к рутинному тестированию или оно не проводится. Однако, по данным исследования, опубликованном в 2012 г., среди беременных с хронической инфекцией ВГВ распространенность инфекции ВГД достигала 14,7% (16/109) [5].

Мета-анализ [6] показывает, что наличие ВГД у хронического носителя ВГВ имеет худший прогноз, чем моноинфекция ВГВ, и более высокую вероятность прогрессирования до цирроза в течение пяти лет, а гепатоцеллюлярной карциномы в течение

десяти лет. Поскольку ВГD-инфекция увеличивает риск быстрого прогрессирования заболевания печени [7], беременные женщины с ВГD-инфекцией могут с большей вероятностью иметь сопутствующий выраженный фиброз или цирроз, чем пациентки с моноинфекцией ВГВ. Оценка стадии заболевания печени имеет решающее значение при ведении беременности, поскольку цирроз увеличивает риск кесарева сечения, низкой массы тела при рождении и преждевременных родов [8]. При инфицировании ВГD во время беременности вероятность развития фульминантного гепатита составляет 2,27% [9, 10].

ВГD представляет собой неполный одноцепочечный РНК-вирус, рода Deltavirus с восемью известными генотипами (1-8) и уникальной потребностью в коинфекции с ВГВ для его передачи и репликации, чтобы вызвать какое-либо поражение печени [11, 12]. ВГD использует поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg) в качестве белка оболочки, который необходим для передачи вируса. Он передается при контакте с зараженной кровью или продуктами крови [11, 13]. Передача инфекции от матери ребенку (ПИМР) ВГD встречается крайне редко. В исследовании 36 детей, рожденных от 22 матерей с инфекцией ВГD, только один был инфицирован ВГВ, и ни у одного из них не было признаков инфекции ВГD [14]. Грудное вскармливание считается безопасным. Профилактика ПИМР аналогична той, что описана для ВГВ, – отказ от инвазивных тестов исследования и мониторинга плода. Вакцина против ВГD отсутствует.

Существует мало лонгитюдных исследований беременных женщин с инфекцией ВГD, и поэтому наши знания о том, имеет ли беременность какие-либо последствия для прогрессирования ВГD-ассоциированного заболевания печени, ограничены. Также, нет опубликованных данных об исходах для плода или младенца у беременных женщин с инфекцией ВГD, но риски, вероятно, аналогичны рискам у женщин с моноинфекцией ВГВ [15].

Диагноз основывается на обнаружении антител к антигену ВГD (A-HDV) в сыворотке, и это исследование необходимо проводить каждому пациенту с положительным результатом на HBsAg [16]. Наличие A-HDV не является признаком активного заболевания и должно сопровождаться анализом крови на РНК ВГD с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR) для подтверждения и документирования продолжающейся инфекции [17]. РНК ВГD, а также антитела к ВГD могут исчезать из сыворотки при разрешении инфекции после выздоровления [17, 13]. Нет доказательств того, что уровни РНК HDV коррелируют с каким-либо клиническим маркером активности или стадией заболевания печени [18].

Лечение ВГВ/ВГD-инфекции у небеременных женщин включает нуклеозидные/нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы (ламивудин, тенофовир, энтекавир) и пегилированный альфа-интерферон (PEG-IFN- α). Современной стратегией

противовирусной терапии инфекции ВГD является назначение пегилированного интерферона или буливертида, а также их комбинации. Однако, назначение этих препаратов противопоказано во время беременности [19], так как их применение может вызывать задержку внутриутробного развития [20, 21]. В случае возникновения фульминантной печеночной недостаточности и терминальной стадии заболевания, методом выбора является трансплантация печени с вероятностью пятилетней выживаемости матери после трансплантации более 80% [22], но перинатальная смертность, связанная с этой процедурой, высока [23].

Гепатит С (ГС)

Инфекция, вызванная вирусом гепатита С (ВГС), остается серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире: ее оценочная глобальная распространенность составляет 2,5% (177,5 млн. человек), при этом на женщин приходится примерно одна треть случаев заболевания [24, 25]. В отличие от когорты «бэби-бумеров» (родившихся между 1946 и 1964 годами), в которой ВГС чаще встречается у мужчин, текущая эпидемия ВГС среди молодых людей (группа в возрасте 15-24 лет) встречается в равной степени среди мужчин и женщин [26]. Данные эпиднадзора США показывают, что ежегодно в США рожают 29 000 женщин с ВГС-инфекцией [27]. Однако, из-за отсутствия всеобщего скрининга трудно оценить ее истинную распространенность среди беременных. Имеющиеся статистические данные указывают на значительный рост ВГС-инфекции у матерей в США – с 1,8 до 3,4 на 1000 живорождений с 2009 по 2014 год ($p < 0,001$) [28]. Заболеваемость острым ГС при беременности низкая, а развитие фульминантного гепатита С происходит редко.

Вирус гепатита С (ВГС) принадлежит к семейству Flaviviridae и передается через кровь. Это частично двухцепочечный РНК-содержащий вирус, который часто мутирует вследствие изменений структурных белков вирусной оболочки. Существует 7 основных генотипов ВГС с большим количеством различных подтипов. Эти серотипы различаются по распространенности в разных регионах мира [29, 30]. Каждый из основных генотипов может значительно различаться по своим биологическим эффектам, включая скорость репликации и мутации, а также по тяжести повреждений, которые они могут вызывать, и, что особенно важно, по их ответу на доступные в настоящее время методы лечения [31, 32]. Выработка антител против ВГС не формирует стойкого иммунитета против болезни, как при большинстве других инфекций [33, 34].

Для инфекции ВГС, как острой, так и хронической форм, характерно бессимптомное течение в большинстве случаев. Диагноз ВГС ставится на основании наличия РНК ВГС, выявленной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Хроническая

инфекция часто обнаруживается во время скрининга или других исследований у беременных женщин с повышенными трансаминазами. В большой итальянской когорте из 370 анти-ВГС-положительных беременных (72% с вирусемией) повышенный уровень АЛТ наблюдался у 56,4% женщин в первый месяц беременности, снижаясь до 7,4% в конце беременности в последнем триместре, а затем снова увеличивается после родов до 54,5% [35].

Инфекция ВГС, по-видимому, не оказывает прямого влияния на фертильность или эффективность репродуктивных технологий [36, 37], хотя данные в настоящее время ограничены. Однако, некоторые исследования показали снижение реакции на стимуляцию яичников и снижение частоты успешной имплантации и наступления беременности [38]. Кроме того, высока вероятность неблагоприятного акушерского исхода с более высокой частотой развития гестационного диабета (ГД), гестационной гипертензии, преждевременных родов (<37 недель), низкой массой тела плода при рождении и некоторыми врожденными пороками развития [39]. В метаанализе девяти исследований с участием 5218 женщин с ВГС-инфекцией преждевременные роды в этой группе были примерно на 60% более вероятными по сравнению с женщинами без ВГС-инфекции (ОШ 1,62, 95% ДИ 1,48-1,76). Эта связь не зависела от других факторов, обычно связанных с преждевременными родами, таких как возраст, употребление табака и алкоголя [40]. Значительно худшие материнские, акушерские и фетальные исходы также были обнаружены у 342 беременных женщин с ВГС-инфекцией в Египте по сравнению с контрольной группой из 170 неинфицированных беременных женщин. Ни одна из этих женщин не заразилась ВГС в результате употребления наркотиков, что устраняет социально-экономические проблемы или искажающие факторы, связанные с зависимостью. В группе инфицированных ВГС наблюдались повышенные показатели дородового и послеродового кровотечений, ГД, преждевременного разрыва плодных оболочек, госпитализации в отделения интенсивной терапии и материнской смертности [41].

Передача инфекции от матери ребенку (ПИМР) встречается примерно у 3-10% матерей, инфицированных ВГС и является основной причиной хронической ВГС-инфекции у детей [42]. В метаанализе 25 исследований с участием 2017 беременных женщин с вирусемией ВГС без коинфекции ВИЧ и 495 женщин с коинфекцией ВИЧ оценочная частота ПИМР ВГС составила 5,8% (95% ДИ 4,2-7,8%) и 10,8% (95% ДИ 7,6-15,2%), соответственно [43].

Факторы риска для ПИМР включают высокий уровень вирусемии ВГС (> 600 000 МЕ/мл), коинфекцию ВИЧ-ВГС (вероятность увеличивается в четыре раза), длительный разрыв плодных оболочек, инвазивный мониторинг с забором крови плода [42]. В послеродовом периоде риск практически отсутствует, систематический обзор 14 когортных исследований с участием 2971 человека не выявил статисти-

чески значимой связи между грудным вскармливанием и передачей ВГС [44]. Однако, следует учесть, что в случае появления трещин и кровотечений на сосках грудное вскармливание следует временно прекратить.

При последующем наблюдении за детьми, рожденными от матерей с вирусемией ВГС, установлена пассивная передача анти-ВГС от матери к ребенку, причем анти-ВГС может сохраняться до 18-месячного возраста. Эти выводы продемонстрированы в исследовании 29 детей, рожденных от матерей с вирусемией ВГС, у которых после рождения был положительный результат на анти-ВГС, хотя только 10% этих детей оставались анти-ВГС-положительными к возрасту 12-18 месяцев и только 5% были РНК-ВГС-положительными после 12 месяцев [45]. К сожалению, выявление РНК ВГС у младенцев на ранних сроках после рождения не является информативным в отношении ВГС-инфекции, поскольку транзиторная вирусемия может быть выявлена в возрасте от 4 до 6 месяцев [46]. В одном большом европейском когортном исследовании положительная прогностическая ценность РНК ВГС увеличилась с 33% при рождении до 78% в возрасте 9 месяцев, хотя отрицательная прогностическая ценность варьировала от 96% до 99% при рождении и в возрасте 9 месяцев [47]. Поэтому, рекомендуется отложить тестирование на РНК ВГС по крайней мере до 2-месячного возраста, а дети с положительным результатом раннего тестирования должны пройти подтверждающий тест в возрасте 18 или более месяцев [48, 49, 50].

Пренатальное инвазивное тестирование с амниоцентезом не было связано с увеличением частоты передачи ВГС, но данные очень ограничены [51]. Если необходимо инвазивное пренатальное тестирование, эксперты рекомендуют проведение амниоцентеза (избегая контакта с плацентой) вместо взятия проб ворсин хориона и крови плода [52]. Способ родоразрешения также не был связан с риском передачи ВГС, поэтому кесарево сечение следует рассматривать только по акушерским показаниям [44, 53]. Желательно избегать инвазивного мониторинга плода, эпизиотомии и длительного разрыва плодных оболочек, если это возможно без ущерба для безопасных родов. Риск ПИМР увеличивается при разрыве плодных оболочек более 6 часов (скорректированное ОШ 9,3, 95% ДИ 1,5-180) [54]. Надлежащее последующее наблюдение за младенцами, рожденными от матерей с ВГС-инфекцией, имеет решающее значение, но недостаточно полно реализуется. Так, в ретроспективном исследовании популяционной когорты в США, из 1025 детей, рожденных женщинами с инфекцией ВГС в период с 2006 по 2014 год, только 96 (9%) были обследованы на ВГС [55]. Данные о полноте динамического наблюдения за младенцами в других странах/регионах отсутствуют.

В реальной клинической практике существует ряд трудностей профилактики ПИМР ВГС. Для выявления всех беременных женщин с ВГС-инфекцией

Беременность и вирус гепатита С [58].

Материнские риски	<ul style="list-style-type: none"> • Повышение частоты гестационного сахарного диабета, дородовых и послеродовых кровотечений, преждевременного разрыва плодных оболочек. • Вероятность внутрипеченочного холестаза беременных увеличивается в 20 раз.
Риски для плода	<ul style="list-style-type: none"> • Риск передачи инфекции ~5% у женщин с вирусемией и повышается до ~10% у женщин с коинфекцией ВИЧ. • Повышение частоты внутриутробной гибели плода, преждевременных родов, низкого веса при рождении.
Профилактика ПИМР	<ul style="list-style-type: none"> • Лечение женщин репродуктивного возраста до зачатия препаратами прямого противовирусного действия. • Терапия ПППД во время беременности для предотвращения передачи инфекции от матери ребенку вероятно, эффективна, но исследования безопасности отсутствуют. • Кесарево сечение не рекомендуется, но следует избегать инвазивного мониторинга во время родов.
Последующее ведение матери	<ul style="list-style-type: none"> • Матерям с вирусемией ВГС следует предложить противовирусную терапию после завершения грудного вскармливания.
Последующее наблюдение за младенцем	<ul style="list-style-type: none"> • Тестирование на РНК ВГС в возрасте 12-18 месяцев.
Проблемы реализации профилактики ПИМР	<ul style="list-style-type: none"> • Всеобщий скрининг беременных лучше, чем скрининг на основе факторов риска, если распространенность анти-ВГС у беременных составляет 0,03% и выше. • Обеспечение последующего наблюдения и тестирования детей, рожденных от матерей с вирусемией ВГС для обеспечения соответствующего лечения после 3 лет (на основе имеющихся исследования безопасности).

требуется всеобщий скрининг [56], однако, такой подход увеличивает финансовые затраты уже внедренного эффективного, универсального скрининга на австралийский антиген [57] и не является общепринятым.

Несмотря на то, что барьеры для лечения остаются, включая доступ к субсидированным лекарствам и отсутствие доступных данных о безопасности препаратов прямого противовирусного действия (ПППД), однако беременность предоставляет практическую возможность для привлечения женщин к лечению ВГС после родоразрешения. Учитывая возможность применения ПППД для лечения детей, инфицированных ВГС, стратегии эффективного выявления инфицированных матерей и обеспечения надлежащего наблюдения за их детьми требуют неотложного внимания для предотвращения существенных последствий для здоровья.

Ведение женщин с ВГС во время беременности и в послеродовом периоде представлено в таблице 1.

Назначение противовирусной терапии ГС во время беременности в настоящее время не рекомендуется [49]. Тем не менее, понимание безопасности противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) важно, особенно в отношении женщин, которые забеременели во время терапии ПППД. В доклинических исследованиях показано, что все одобренные в настоящее время препараты, проникают через плаценту и попадают в грудное молоко, но не было получено доказательств их безопасности для новорожденного [59]. Данные о пациентках, полученные из небольших исследований безопасности [51] применения ледипасвира-софосбувира и незапланированных беременностей во время терапии ПППД (софосбувир плюс даклатасвир),

не свидетельствуют об увеличении частоты врожденных осложнений или осложнений у новорожденных [52]. Несмотря на то, что эта практика не одобрена экспертными рекомендациями, рассмотрение и дальнейшее изучение лечения ГС во время беременности с целью сокращения ПИМР и лечения женщин, которые в противном случае могли бы не иметь доступа к терапии ВГС, оправданы [60]. Поскольку лечение ВГС короткое (8-12 недель) и достижение неопределяемой РНК ВГС происходит быстро (обычно в течение 4 недель), противовирусная терапия, начатая в последнем триместре, может достичь обеих желаемых целей. Если все женщины будут иметь доступ к медикаментозному обеспечению лечения ГС после родов и, если противовирусная терапия станет более доступной для детей в возрасте от 3 лет [61], тогда вопросы целесообразности лечения во время беременности могут оказаться неактуальными. Тем не менее, в нынешних условиях, когда противовирусная терапия детей младшего возраста значительно ограничена [62], а каждая женщина не может ее получить [63] до наступления беременности, необходимы дальнейшие исследования по изучению безопасности и эффективности противовирусной терапии ГС во время беременности. Важно отметить, что 60% из 141 женщины, участвовавшей в опросе в США, сообщили о готовности пройти дородовую терапию ПППД, если она снижает риск ПИМР [64].

Заключение

Сочетание вирусного гепатита и беременности имеет последствия как для матерей, так и для младенцев. Каждый из вирусов гепатита представляет

собой уникальную проблему при ведении беременности, но существуют возможности предотвращения или уменьшения этих негативных последствий. Различия в национальной политике и различные подходы к выделению ресурсов на тестирование, лечение и профилактику влияют на успех этих мер. Острая инфекция, вызванная вирусами гепатита от А до Е, может возникнуть во время беременности, но наибольшую опасность для матери и плода представляют осложнения острого гепатита, развивающиеся наиболее часто при ВГА и ВГЕ [65]. У беременных с симптоматическим острым ВГА преобладает первичный риск для плода, что обусловлено увеличением частоты преждевременных родов в более поздних триместрах. Острый гепатит Е, напротив, связан со значительной заболеваемостью и смертностью и матери, и плода, особенно если инфекция приобретена во втором или третьем триместре. Профилактика с помощью вакцинации (ВГА и, возможно, в будущем ВГЕ) и улучшение санитарных условий являются ключом к снижению материнской и внутриутробной заболеваемости.

Хронические вирусные инфекции — HBV, HCV и HDV — у беременных связаны с осложнениями беременности и риском ПМР инфекции. В глобальном масштабе хроническая инфекция ВГВ вызывает наибольшую озабоченность из-за большого количества женщин детородного возраста, положительных на HBsAg, а также из-за высокого риска ПМР при отсутствии стратегий профилактики.

Литература

1. Stockdale, A. J. et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J. Hepatol.* 73, 523–532 (2020).
2. World Health Organisation (WHO). Hepatitis D Key facts 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d> (accessed September 20, 2020).
3. Stockdale AJ, Krenels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomubangi I, de Martel C, et al. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020;73:523–32, doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.008>
4. Chen, H. Y. et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 66, 381–382 (2018).
5. Mansour W, F-ZF Malick, Sidiya A, Ishagh E, Chekaraou MA, Veillon P, et al. Prevalence, risk factors, and molecular epidemiology of hepatitis B and hepatitis delta virus in pregnant women and in patients in Mauritania. *J Med Virol* 2012;84:1186–98, doi:<http://dx.doi.org/10.1002/jmv.23336>.
6. Medbat A, El-Sharkany MM, Shaaban MM, Makhlouf MM, Ghaneima SE. Acute viral hepatitis in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1993;40:25–31, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292\(93\)90768-R](http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292(93)90768-R).
7. Hughes, S. A., Wedemeyer, H. & Harrison, P. M. Hepatitis delta virus. *Lancet* 378, 73–85 (2011).
8. Hagstrom, H. et al. Outcomes of pregnancy in mothers with cirrhosis: a national population-based cohort study of 1.3 million pregnancies. *Hepatol. Commun.* 2, 1299–1305 (2018).
9. Jaiswal SPB, Jain AK, Naik G, Soni N, Chitnis DS. Viral hepatitis during pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2001;72:103–8, doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292\(00\)00264-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0020-7292(00)00264-2).
10. Medbat A, El-Sharkany MM, Shaaban MM, Makhlouf MM, Ghaneima SE. Acute viral hepatitis in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1993;40:25–31, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292\(93\)90768-R](http://dx.doi.org/10.1016/0020-7292(93)90768-R).
11. Rizzetto M, Canese MG, Arico S, Crivelli O, Trepo C, Bonino F, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (d/anti-d) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut* 1977;18:997–1003, doi:<http://dx.doi.org/10.1136/gut.18.12.997>
12. Alvarado-Mora, M. V. et al. An update on HDV: virology, pathogenesis and treatment. *Antivir. Ther.* 18, 541–548 (2013).
13. Manns MP, Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:31–40, doi:<http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2009.205>.
14. Sellier, P. O. et al. Hepatitis B virus-hepatitis D virus mother-to-child co-transmission: a retrospective study in a developed country. *Liver Int.* 38, 611–618 (2018).
15. Chilaka, V. N., & Konje, J. C. (2021). Viral Hepatitis in pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 256, 287–296.
16. World Health Organisation (WHO). Hepatitis D Key facts 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d> (accessed September 20, 2020).
17. Hadziyannis SJ. Review: hepatitis delta. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:289–98, doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.1997.tb00424.x>.
18. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7:31–40, doi:<http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2009.205>.
19. Dusheiko, G. Treatment of HBeAg positive chronic hepatitis B: interferon or nucleoside analogues. *Liver Int.* 33, 137–150 (2013).
20. Hughes BL, Page CM, Kuller JA. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2017;217:B2–12, doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.07.039>.
21. Dunkelberg JC, Berkley EMF, Thiel KW, Leslie KK. Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care. *J Perinatol* 2014, doi: <http://dx.doi.org/10.1038/jp.2014.167>.
22. Hadziyannis SJ. Review: hepatitis delta. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:289–98, doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1746.1997.tb00424.x>
23. Kimmich N, Dutkouski P, Krähenmann F, Müllhaupt B, Zimmermann R, Ochslein-Kölbl 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>.
24. Petruzziello, A. et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J. Gastroenterol.* 22, 7824–7840 (2016).
25. DeMaria, A. Jr Hearing from the silent epidemic. *Ann. Intern. Med.* 166, 846–847 (2017).
26. Onofrey, S. et al. Hepatitis C virus infection among adolescents and young adults: Massachusetts, 2002–2009. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 60, 537–541 (2011).
27. Ly, K. N. et al. Hepatitis C virus infection among reproductive-aged women and children in the United States, 2006 to 2014. *Ann. Intern. Med.* 166, 775–782 (2017).
28. Patrick SW, Bauer AM, Warren MD, Jones TF, Wester C. Hepatitis C virus infection among women giving birth — Tennessee and United States, 2009–2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2017;66:470–3, doi:<http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6618a3>.
29. WHO. Hepatitis C. Fact sheet no. 164. World heal organ media centre. 2018.
30. Keikha M, Eslami M, Yousefi B, Ali-Hassanzadeh M, Kamali A, Yousefi M, et al. HCV genotypes and their determinative role in hepatitis C treatment. *VirusDisease* 2020;31, doi:<http://dx.doi.org/10.1007/s13337-020-00592-0>.
31. Raghwanji J, Rose R, Sberidan I, Lemey P, Suchard MA, Santantonio T, et al. Exceptional heterogeneity in viral evolutionary dynamics characterises chronic hepatitis C virus infection. *PLoS Pathog* 2016;12, doi:<http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1005894>.
32. Farci P, Purcell RH. Clinical significance of hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Semin Liver Dis* 2000;20.
33. World Health Organization [WHO]. Hepatitis B 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b> (accessed September 11, 2020).
34. Alberti A, Chemello L, Benvenuto L. Natural history of hepatitis C. *J. Hepatol. Suppl.*, vol. 31. Blackwell Munksgaard; 1999. p. 17–24, doi:[http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278\(99\)80369-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0168-8278(99)80369-9).
35. Conte, D. et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 31, 751–755 (2000).
36. Yang, L. et al. Effect of hepatitis C virus infection on the outcomes of in vitro fertilization. *Inf. J. Clin. Exp. Med.* 8, 6230–6235 (2015).
37. Post, J. J. Update on hepatitis C and implications for pregnancy. *Obstet. Med.* 10, 157–160 (2017).
38. Shaw-Jackson, C. et al. In vitro fertilization for women infected by hepatitis C virus: a matched case-control study and a systematic literature review. *J. Assist. Reprod. Genet.* 34, 587–597 (2017).
39. Connell LE, Salihu HM, Salemi JL, August EM, Weldeselasse

- H, Mbab AK. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrier status and perinatal outcomes. *Liver Int* 2011;31:1163–70, doi: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02556.x>
40. Huang, Q. T. et al. Chronic hepatitis C virus infection is associated with increased risk of preterm birth: a meta-analysis of observational studies. *J. Viral Hepat.* 22, 1033–1042 (2015).
 41. Rezk, M. & Omar, Z. Deleterious impact of maternal hepatitis-C viral infection on maternal and fetal outcome: a 5-year prospective study. *Arch. Gynecol. Obstet.* 296, 1097–1102 (2017).
 42. Le Campion A, Larouche A, Fautoux-Daniel S, Soudeyns H. Pathogenesis of hepatitis C during pregnancy and childhood. *Viruses* 2012;4:3531–50, doi: <http://dx.doi.org/10.3390/v4123531>.
 43. Benova, L. et al. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin. Infect. Dis.* 59, 765–773 (2014).
 44. Cottrell, E. B. et al. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 158, 109–113 (2013).
 45. Hillemanns, P. et al. Obstetric risks and vertical transmission of hepatitis C virus infection in pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 79, 543–547 (2000)
 46. Bal, A. & Petrova, A. Single clinical practice's report of testing initiation, antibody clearance, and transmission of hepatitis C virus (HCV) in infants of chronically HCV-infected mothers. *Open Forum Infect. Dis.* 3, ofw021 (2016).
 47. Polymka, S. et al. Accuracy of HCV-RNA PCR tests for diagnosis or exclusion of vertically acquired HCV infection. *J. Med. Virol.* 78, 305–310 (2006).
 48. Wang, C. et al. Protective effect of an improved immunization practice of mother-to-infant transmission of hepatitis B virus and risk factors associated with immunoprophylaxis failure. *Medicine* 95, e4390 (2016).
 49. American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C (AASLD/IDSA, 2020).
 50. Mack, C. L. et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J. Pediatric Gastroenterol. Nutr.* 54, 838–855 (2012)
 51. Gagnon, A. et al. Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 36, 648–653 (2014)
 52. Society for Maternal-Fetal Medicine, Hughes, B. L., Page, C. M. & Kuller, J. A. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment, and management. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 217, B2–B12 (2017).
 53. Garcia-Tejedor, A. et al. Risk factors for vertical transmission of hepatitis C virus: a single center experience with 710 HCV-infected mothers. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 194, 173–177 (2015)
 54. Mast, E. E. et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J. Infect. Dis.* 192, 1880–1889 (2005).
 55. Chappell, C. A. et al. Hepatitis C virus screening among children exposed during pregnancy. *Pediatrics* 141, e20173273 (2018).
 56. Gross, M. S., Ruth, A. R. & Rasmussen, S. A. Respect women, promote health and reduce stigma: ethical arguments for universal hepatitis C screening in pregnancy. *J. Med. Ethics* 46, 674–677 (2020).
 57. US Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis B virus infection in pregnant women: US Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *JAMA* 322, 349–354 (2019).
 58. Terrault, N. A., Levy, M. T., Cheung, K. W., & Jourdain, G. (2020). Viral hepatitis and pregnancy. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. doi:10.1038/s41575-020-00361-w
 59. Freriksen, J. J. M. et al. Review article: direct-acting antivirals for the treatment of HCV during pregnancy and lactation – implications for maternal dosing, foetal exposure, and safety for mother and child. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 50, 738–750 (2019).
 60. Григоренко Е.П., Максимова Е.В., Клярцкая И.А. Заболевания печени у беременных // Крымский терапевтический журнал. — 2020. — № 2. — С. 21-31
 61. Kushner, T. & Terrault, N. A. Hepatitis C in pregnancy: a unique opportunity to improve the hepatitis C cascade of care. *Hepatology*. 3, 20–28 (2019)
 62. El-Sayed, M. H. & Indolfi, G. Hepatitis C virus treatment in children: a challenge for hepatitis C virus elimination. *Semin. Liver Dis.* 40, 213–224 (2020)
 63. Indolfi, G. et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* 4, 477–487 (2019).
 64. Dabl, E. H. et al. Leaving no one behind: towards equitable global elimination of hepatitis C. *J. Glob. Health* 10, 010308 (2020).
 65. Kushner, T. et al. Evaluating women's preferences for hepatitis C treatment during pregnancy. *Hepatology*. 2, 1306–1310 (2018).