

Статья поступила в редакцию 2.07.2019 г.

Мозес К.Б., Мозес В.Г., Захаров И.С., Елгина С.И., Рудаева Е.В.
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ГЕПАТИТ С ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ – СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СКРИНИНГУ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

Цель исследования – провести аналитический обзор современных источников научной литературы, освещающих вопросы скрининга, лечения и профилактики осложнений у беременных с гепатитом С.

Материалы и методы. Проведен анализ 56 отечественных и зарубежных источников литературы по данной теме.

Результаты. По результатам анализа научных данных обновлено представление о распространенности гепатита С при беременности в Российской Федерации и в мире. В обзоре описаны возможные осложнения беременности и родов, ассоциированные с гепатитом С, проведена оценка риска вертикальной передачи инфекции, освещены вопросы эффективности скрининга данного заболевания и тактика ведения беременности у инфицированных женщин.

Заключение. Высокая распространенность гепатита С при беременности делает его актуальной проблемой. Проведенный анализ свидетельствует, что оперативное родоразрешение беременных с гепатитом С не снижает риск вертикальной передачи инфекции, и поэтому не может быть рекомендовано, тогда как запрет ранней амниотомии, профилактика длительного безводного промежутка, снижение частоты использования инвазивного фетального мониторинга и эпизиотомии являются эффективными способами профилактики инфицирования плода и новорожденного. Современная противовирусная терапия препаратами прямого противовирусного действия совершила революцию в лечении гепатита С, однако препараты, позволяющие лечить заболевание во время беременности, находятся в стадии разработки и клинических исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Вирус гепатита С; гепатит С; беременность; роды; послеродовой период.

Mozes K.B., Mozes V.G., Zaharov I.S., Elgina S.I., Rudaeva E.V.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

HEPATITIS C IN PREGNANCY – MODERN APPROACHES TO SCREENING, TREATMENT AND PREVENTION OF COMPLICATIONS

The aim of the research – to carry out an analytical review of modern sources of scientific literature covering the issues of screening, treatment and prevention of complications in pregnant women with hepatitis C.

Materials and methods. The analysis of 56 domestic and foreign sources of literature on this topic.

Results. According to the scientific analysis, new data on the prevalence of hepatitis C in pregnancy in the Russian Federation and in the world have been obtained. The review describes possible complications of pregnancy and childbirth associated with hepatitis C, assessed the risk of vertical transmission of infection, highlighted the effectiveness of screening this disease and the tactics of managing pregnancy in infected women.

Conclusion. The high prevalence of hepatitis C in pregnancy makes it an urgent problem. The analysis shows that prompt delivery of pregnant women with hepatitis C does not reduce the risk of vertical transmission, and therefore cannot be recommended, while prohibiting early amniotomy, preventing a prolonged anhydrous period, reducing the frequency of invasive fetal monitoring and episiotomy are effective ways to prevent fetal infection and newborn. Modern antiviral therapy with direct antiviral drugs has revolutionized the treatment of hepatitis C, but drugs that allow to cure the disease during pregnancy are under development and clinical studies.

Key words: *Hepatitis C virus; hepatitis C; pregnancy; childbirth; the postpartum period.*

Гепатит С является ведущей причиной хронической патологии печени. Повреждение печени при этом инфекционном заболевании может варьироваться в широком диапазоне, от минимальных гистологических изменений до распространенного фиброза и цирроза печени с развитием гепатоцеллюлярной карциномы печени [1].

Считается, что основным путем передачи вируса гепатита С (ВГС) является черезкожный путь у лиц, использующих зараженные иглы при употреб-

лении инъекционных наркотиков. Другие пути встречаются реже и включают в себя вертикальный путь от матери к ребенку, нарушение условий при переливании крови, использование недостаточно обработанных инструментов в медицинской практике, при нанесении татуировок, пирсинга и маникюра, совместное использование устройств для неинъекционного употребления наркотиков, и, крайне редко, половой путь [2].

ВГС протекает в виде острой или хронической инфекции. Острая инфекция ВГС в 75 % случаев протекает без симптомов и очень редко ассоциируется с угрожающим жизни состоянием [3]. Без терапии у 15-45 % больных в течение 6 месяцев происходит спонтанное выздоровление, а у остальных заболевание переходит в хроническую форму, при которой ВГС персистирует у человека до конца его

Корреспонденцию адресовать:

МОЗЕС Вадим Гельевич,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 73-46-00.
E-mail: vadimmoses@mail.ru

жизни, вызывая прогрессирующее повреждение печени с серьезными последствиями для здоровья. Без лечения у 15-30 % пациентов с хронической инфекцией ВГС в течение 20 лет развивается цирроз, в свою очередь у 27 % больных циррозом печени в течение 10 лет развивается гепатоцеллюлярная карцинома [4, 5].

На сегодняшний день в мире насчитывается 71 миллион людей с ВГС, причем многие из них не знают о том, что инфицированы [6]. Официальной статистики по распространенности гепатита С в Российской Федерации нет [7], однако, по мнению Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), уровень распространенности заболевания в нашей стране неуклонно растет – с 2,6 % в 2007 году, до 3,3 % в 2017 году, что в масштабах населения страны может быть оценено как 4,8 млн. человек [8]. Таким образом, около 6 % из всего числа лиц инфицированных ВГС в мире, проживают в Российской Федерации.

Популяционные показатели распространенности гепатита С у беременных женщин ни в одной из стран мира точно не установлены, однако, по мнению большинства исследователей, они могут находиться в диапазоне от 8 % до 15 % [9, 10]. При ведении беременных женщин, инфицированных ВГС, перед врачом встают три основных вопроса: как беременность влияет на течение персистирующей инфекции, как предупредить передачу вируса от матери плоду и как влияет носительство ВГС матери на исход беременности и родов [11].

Накопленный опыт показывает, что у женщин с хронической инфекцией ВГС беременность чаще всего протекает без осложнений, более того, нередко беременность уменьшает ВГС-опосредованное повреждение печени [12]. Этот вывод сделан на основании исследований, показавших, что у беременных с ВГС уровень АЛТ в сыворотке крови, начиная со второго триместра, начинает снижаться, возвращаясь к исходному уровню после родов [13, 14]. Так, например, в исследовании, изучавшем 266 беременных женщин, инфицированных ВГС, повышение АЛТ в первом триместре выявлялось у 56 % женщин, тогда как в третьем триместре лишь у 7 %, однако после родов повышенное АЛТ было зафиксировано у 55 % женщин [15, 16].

С другой стороны, в отношении уровня РНК ВГС у инфицированных беременных получены противоречивые данные. В некоторых публикациях такая тенденция не выявлена, тогда как в других исследова-

ниях показана корреляция между сроком беременности и увеличением уровня РНК ВГС [17, 18]. Тем не менее, выявленное сочетание снижения АЛТ с ростом РНК ВГС во время беременности позволило предположить, что этот феномен обусловлен гестационной иммуносупрессией матери, а поскольку гепатоцеллюлярное повреждение, вызванное хронической инфекцией ВГС, обусловлено не иммунной, а вирусной цитотоксичностью, беременность может снижать степень этого осложнения [19]. Исследования, основанные на гистологическом исследовании печени у больных с ВГС, также подтверждают феномен снижения гепатоцеллюлярного повреждения во время беременности, который выражался в уменьшении прогрессирования фиброза [20]. Лишь в одном исследовании был продемонстрирован негативный результат – худшие показатели фиброза при сравнении биопсии печени до и после беременности у 12 женщин, инфицированных ВГС, и у 12 сопоставимых пациенток, инфицированных ВГС, у которых между биопсиями беременность отсутствовала [17].

Тем не менее, несмотря на то, что беременность уменьшает гепатоцеллюлярное повреждение при хронической инфекции ВГС, имеются данные, показывающие, что заболевание ассоциировано с неблагоприятными исходами беременности и родов [21]. В последнем крупном метаанализе 7 исследований, оценивающих исходы беременности и родов у женщин с ВГС, было показано, что наличие инфекции у матери было связано с недостаточным ростом плода (ОШ = 1,53; 95% ДИ 1,40-1,68) и его низким весом при рождении (ОШ = 1,97; 95% ДИ 1,43-2,71) [22]. В нескольких когортных исследованиях у женщин с ВГС была продемонстрирована более высокая частота гестационного сахарного диабета, а у их детей чаще выявлялись такие неблагоприятные исходы родов, как кефалогематома, дистоция, повреждение легкого сплетения, необходимость в вентилиции легких, ВЖК [23]. Тем не менее, остается не ясным, связаны ли эти осложнения с ВГС или они обусловлены диабетической фетопатией [24].

ВГС во время беременности может повышать риск развития внутрипеченочного холестаза, который, по современным представлениям, ассоциирован с высоким риском смерти плода. По данным разных авторов, частота внутрипеченочного холестаза при беременности составляет от 0,2 до 2,5 %, в то время как у женщин с ВГС риск развития этого осложнения возрастает в 20 раз [25].

Сведения об авторах:

МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент, кафедра поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru

МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru

ЗАХАРОВ Игорь Сергеевич, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: isza@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaevae@mail.ru

В настоящее время установлено, что у женщин с определяемой РНК ВГС возможен вертикальный путь передачи вируса ВГС от матери плоду, причем для детей эта причина заражения ВГС является ведущей [26]. Тем не менее, сроки, биологические механизмы инфицирования и факторы, влияющие на передачу ВГС плоду, остаются до конца не изученными [27].

Исследования последних 10 лет позволяют сделать вывод, что больше половины случаев заражения плода ВГС происходит внутриутробно до 34 недель беременности, остальные происходят после этого срока или непосредственно в родах. В работе S. Fauteux-Daniel в 2017 году было установлено, что передача ВГС происходит преимущественно во втором триместре в промежутке между 24,9 и 36,1 неделями беременности [28]. Этим автор объясняет неэффективность кесарева сечения в качестве меры профилактики инфицирования плода.

В отношении биологических механизмов внутриутробного инфицирования ВГС существует несколько гипотез: прямое инфицирование трофобласта, которое подтверждается исследованиями последних лет; трансцитоз ВГС клетками трофобласта без инфицирования; инфицирование эндотелиальных клеток плаценты и пуповины [29, 30].

Наличие у матери сочетания ВГС с ВИЧ значительно увеличивает вероятность вертикальной передачи инфекции [31]. В 2014 году был опубликован метаанализ 25 исследований, изучающих случаи вертикальной передачи ВГС, в том числе у женщин с ВИЧ. По данным 17 исследований беременных женщин с ВГС, которые были ВИЧ-негативными, риск вертикальной передачи составил 5,8 %, тогда как у ВИЧ-позитивных женщин, согласно результатам 8 исследований, этот риск почти удваивался, достигая 10,8 % [32]. Авторами сделан вывод, что повышенный риск вертикальной трансмиссии у ВИЧ-позитивных женщин может быть обусловлен более высокой вирусной нагрузкой ВГС в результате ВИЧ-опосредованной иммуносупрессии. Полученные данные согласуются с работами, показавшими более низкий риск вертикальной передачи ВГС у ВИЧ-позитивных беременных в развитых странах, который находился в диапазоне 4-8,5 % и был обусловлен, вероятнее всего, более качественной антиретровирусной терапией [33].

Сегодня считается доказанной корреляция между вирусной нагрузкой ВГС и риском перинатального инфицирования [34]. В литературе описаны нес-

колько случаев вертикальной передачи инфекции у беременных без определяемой РНК ВГС, однако они, по мнению исследователей, были обусловлены изменяющейся вирусной нагрузкой у исследуемых женщин [35]. Поэтому сегодня среди всех факторов риска вертикальной передачи ВГС управляемыми считаются те, которые непосредственно увеличивают вероятность контакта инфицированной материнской крови с плодом. Наиболее высокий риск вертикальной передачи в родах был выявлен при длительном (более 6 часов) разрыве амниотических оболочек, при использовании инвазивного фетального мониторинга и эпизиотомии [36, 37]. В нескольких исследованиях показан феномен несогласованной передачи ВГС в родах у близнецов – второй из них имеет более высокий риск инфицирования, вероятнее всего обусловленный отделением плаценты первого близнеца [38, 39].

Тем не менее, исследования последних лет показывают, что кесарево сечение, которое потенциально снижает вероятность контакта плода с кровью матери, не снижает риск перипартального инфицирования [40, 41]. В метаанализе 8 исследований, оценивающих частоту вертикальной передачи вируса у женщин с ВГС, не выявлено различия в частоте инфицирования при родах через естественные родовые пути и путем операции кесарева сечения [42]. В метаанализе 2013 года была проведена оценка 11 исследований, где изучались исходы вагинальных и оперативных родов у женщин с ВГС, 10 из которых не выявили взаимосвязи между методами родоразрешения и вероятностью инфицирования новорожденного [26]. Несмотря на то, что авторами исследований не оценивалась вирусная нагрузка у женщин, большинство современных руководств не считает наличие ВГС показанием для кесарева сечения. Эффективным средством снижения риска вертикальной передачи ВГС на сегодняшний день остаются запрет ранней амниотомии, профилактика длительного безводного периода и снижение частоты эпизиотомии [43].

Несмотря на то, что ВГС обнаруживается в грудном молоке, большинство исследований не показывают высокий риск передачи инфекции при грудном вскармливании. Систематический обзор 14 исследований, в которых оценивался риск передачи ВГС при грудном вскармливании, не выявил ни одного случая инфицирования новорожденных [44]. Этот феномен объясняется уровнем ВГС в грудном молоке, который в 100 раз ниже, чем в плазме крови, и на-

Information about authors:

MOZES Kira Borisovna, assistant, department of outpatient therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kbso-lo@mail.ru

MOZES Vadim Gelievich, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vadimoses@mail.ru

ZAKHAROV Igor Sergeevich, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: isza@mail.ru

ELGINA Svetlana Ivanovna, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

RUDAeva Elena Vladimirova, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru

личием липаз в материнском молоке, которые обладают противовирусной активностью [45]. Поэтому современные клинические руководства не запрещают грудное вскармливание у женщин с ВГС, за исключением случаев, если у женщины имеются трещины сосков [46, 47].

При выполнении инвазивных процедур для пренатального скрининга риск вертикальной передачи инфекции у женщин с ВГС минимален, однако эти данные получены на ограниченном количестве исследований. В частности, исследование 22 детей, матери которых были инфицированы ВГС и перенесли процедуру амниоцентеза, не выявило у них риска вертикальной передачи вируса [48].

В отношении скрининга на ВГС во время беременности единого мнения не существует. В одних источниках оспаривается необходимость проведения универсального пренатального скрининга на ВГС, так как в настоящее время препараты противовирусной терапии во время беременности находятся в стадии разработки и поэтому экономическая выгода скрининга не доказана [48]. Так же экономически нецелесообразно в течение беременности контролировать биохимические показатели функции печени. С другой стороны, в действующих руководствах Американского колледжа акушеров и гинекологов (ACOG) и Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) рекомендуется проводить индивидуальный скрининг на ВГС во время беременности на основе оценки имеющихся или вновь выявленных факторов риска заражения, таких как прием инъекционных наркотических веществ, длительный гемодиализ, нанесение татуировок и т.п. [46, 47]. В некоторых странах, включая Российскую Федерацию, существуют программы бесплатного скрининга на ВГС во время беременности, что позволяет выявлять не диагностированные ранее случаи инфицирования, особенно у лиц высокого риска и мигрантов [49]. Так как у ВГС, хоть и редко, но встречается половой путь передачи инфекции, в литературе имеются рекомендации обследовать таких пациентов на инфекции, передаваемые половым путем, и вирус гепатита В [50]. Некоторыми исследователями подчеркивается, что инфицирование беременных женщин с ВГС гепатитом А и/или гепатитом В может утяжелить гепатоцеллюлярное повреждение печени. На основе этих исследований Консультативный комитет по практике иммунизации (ACIP) рекомендует вакцинировать против вирусов гепатита А и гепатита В женщин на этапе прекоцепции или, если этого не было сделано, во время беременности [51].

Противовирусная терапия беременных с ВГС является делом отдаленного будущего, так как препараты прямого противовирусного действия, которые можно будет применять во время беременности, находятся в стадии разработки и клинических исследований. Поэтому рекомендации по лечению инфицированных беременных сводятся к ограничению факторов, способствующих дополнительному повреждению печени — отказ от употребления алкоголя, снижение суточной дозы парацетамола до 2 грамм, коррекция

доз рецептурных и безрецептурных препаратов при нарушении функции печени [52].

Современное лечение ВГС включает в себя IFN- β , рибавирин и препараты прямого противовирусного действия.

Пегилированные интерфероны в исследованиях на животных вызывали увеличение числа спонтанных аборт, оказывали тератогенное действие, поэтому их применение при беременности противопоказано. Есть работы, в которых показан потенциальный риск развития послеродовой депрессии у женщин, получающих интерферон, обусловленный его негативным действием на ЦНС [53].

Рибавирин является антиметаболитом нуклеозидов, препятствует репликации геномов вирусов и в некоторых странах используется не только в лечении ВГС, но и терапии гриппа, геморрагических лихорадок, бешенства. В терапии ВГС рибавирин применяется в сочетании с пегилированными интерферонами. Рибавирин обладает способностью накапливаться в эритроцитах с периодом выведения от 2 до 6 месяцев, обладает тератогенным действием и поэтому абсолютно противопоказан при беременности [54]. Тем не менее, любопытные результаты были получены в США, где в период с 2003 по 2009 год были собраны данные о 118 детях, матери которых получали во время беременности рибавирин (49 случаев прямого и 69 случаев непрямого воздействия). По данным этого исследования, только у 6 детей были выявлены врожденные дефекты, такие как кривошея, гипоспадия, полидактилия, дефект межжелудочковой перегородки и киста четвертого желудочка головного мозга, однако сами авторы рекомендуют с осторожностью интерпретировать полученные данные [55]. У мужчин рибавирин оказывает клеточную токсичность, мутагенность и снижает количество эпидидимальных сперматозоидов, причем эти эффекты сохраняются от 4 до 8 месяцев, поэтому, если партнер женщины получает лечение ВГС, рекомендуется планировать беременность спустя 6 месяцев после окончания терапии.

В 2011 году появились препараты с использованием прямого противовирусного действия первого поколения, а в 2015 году — второго поколения. Ограничением использования препаратов первого поколения является то, что они должны вводиться в сочетании с пегилированными интерферонами и рибавирином, как часть схемы тройной терапии [56]. Результаты доклинических исследований препаратов с использованием прямого противовирусного действия второго поколения не обнаружили их прямую или опосредованную репродуктивную токсичность. Тем не менее, их назначение во время беременности и в периоде лактации не рекомендуется.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2: 161-176.
2. Joint Panel from the American Association for the Study of Liver Diseases and the Infectious Diseases Society of America. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available at: <http://www.hcvguidelines.org/>. Accessed July 02, 2019.
3. Wilkins T, Akhtar M, Gititu E, Jalluri C, Ramirez J. Diagnosis and Management of Hepatitis C. *Am Fam Physician.* 2015 Jun 15; 91(12): 835-842.
4. World Health Organization. Guidelines for the screening, care, and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Available at: <http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-c-guidelines/en>. Accessed July 02, 2019.
5. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015; 63: 199-236.
6. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol.* 2018; 69: 461-511.
7. Zayratyants OV, Yushchuk ND, Khripun AI, Znoyko OO, Gudkova SB, Orekhov OO и др. Prevalence of hepatitis B and C viral infection according to the data on fetal outcomes in Moscow in 2015-2017. *Arkh Patol.* 2019; 81(2): 29-35. (Зайратьянц О.В., Ющук Н.Д., Хрипун А.И., Знойко О.О., Гудкова С.Б., Орехов О.О. и др. Распространенность инфекции, вызванной вирусами гепатита В и С, по материалам легальных исходов в Москве в 2015-2017 гг. // Архив патологии. 2019. Т. 81, № 2. С. 29-35.)
8. HEPAHEALTH project report. Risk Factors and the Burden of Liver Disease in Europe and Selected Central Asian Countries. EASL, 2018. Available at: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/09/EASL-HEPAHEALTH-Report.pdf>. Accessed July 02, 2019.
9. Arshad M, El-Kamary SS, Jhaveri R. Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period – are they opportunities for treatment? *J Viral Hepat.* 2011; 18: 229-236.
10. Spera AM, Eldin TK, Tosone G, Orlando R. Antiviral therapy for hepatitis C: has anything changed for pregnant/lactating women? *World J Hepatol.* 2016; 8: 557-565.
11. Kosih SL, Mozes VG. Experience of using a combined local antibiotic for nonspecific bacterial vulvoaginitis in girls. *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist.* 2013; 1: 42-45. Russian (Косых С.Л., Мозес В.Г. Опыт использования комбинированного антибиотика местного действия при неспецифическом бактериальном вульвоагините у девочек // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. Т. 13, № 1. С. 42-45.)
12. Ravi Jhaveri, Geeta K Swamy. Hepatitis C Virus in Pregnancy and Early Childhood: Current Understanding and Knowledge Deficits. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2014 Sep; 3(Suppl 1): S13-S18.
13. Gervais A, Bacq Y, Bernuau J, Martinot M, Auperin A, Boyer N, et al. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2000; 32(2): 293-299.
14. Money D, Boucoiran I, Wagner E, Dobson S, Kennedy A, Lohn Z, et al. Obstetrical and neonatal outcomes among women infected with hepatitis C and their infants. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014; 36(9): 785-794. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30480-1.
15. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. 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.* 2000; 31(3): 751-755.
16. Gervais A, Bacq Y, Bernuau J, Martinot M, Auperin A, Boyer N, et al. Decrease in serum ALT and increase in serum HCV RNA during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2000; 32(2): 293-299.
17. Fontaine H, Nalpas B, Carnot F, Brechot C, Pol S. Effect of pregnancy on chronic hepatitis C: a case-control study. *Lancet.* 2000; 356(9238): 1328-1329.
18. Di Martino V, Lebray P, Myers RP, Pannier E, Paradis V, Charlotte F, et al. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology.* 2004; 40(6): 1426-1433.
19. Squires JE, Balistreri WF. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Hepatology Commun.* 2017; 1(2): 87-98.
20. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Moriondo M, Novembre E, de Martino M, Vierucci A. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. *BMJ.* 1998; 317(7156): 437-441.
21. Pergam SA, Wang CC, Gardella CM, Sandison TG, Phipps WT, Hawes SE. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003-2005 Washington state birth cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(1): 38. e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2008.03.052.
22. Huang Q, Hang L, Zhong M, Gao YF, Luo ML, Yu YH. Maternal HCV infection is associated with intrauterine fetal growth disturbance. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(35): e4777. doi: 10.1097/MD.0000000000004777.
23. Salemi JL, Whiteman VE, August EM, Chandler K, Mbah AK, Salihi HM. Maternal hepatitis B and hepatitis C infection and neonatal neurological outcomes. *J Viral Hepat.* 2014; 21(11): 144-153. doi: 10.1111/jvh.12250.
24. Reddick KL, Jhaveri R, Gandhi M, James AH, Swamy GK. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis. *J Viral Hepat.* 2011; 18(7): e394-398. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01436.x.
25. Wijarnprecha K, Thongprayoon C, Sanguankee A, Upala S, Ungprasert P, Cheungpasitporn W. Hepatitis C infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2017; 41(1): 39-45. doi: 10.1016/j.clinre.2016.07.004.
26. Cottrell EB, Chou R, Wasson N, Rahman B, Guise JM. 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.* 2013 Jan 15; 158(2): 109-113.
27. Kushner T, Terrault NA. Hepatitis C in Pregnancy: A Unique Opportunity to Improve the Hepatitis C Cascade of Care. *Hepatology Commun.* 2019 Jan; 3(1): 20-28.
28. Fauteux-Daniel S, Larouche A, Calderon V, Boulais J, Beland C, Ransy DG, et al. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus: Variable Transmission Bottleneck and Evidence of Midgestation In Utero Infection. *J Virol.* 2017; 91(23). pii: e01372-17. doi: 10.1128/JVI.01372-17.
29. Nie QH, Gao LH, Cheng YQ, Huang X?F, Zhang Y?F, Luo X?D, et al. Hepatitis C virus infection of human cytotrophoblasts cultured in vitro. *J Med Virol.* 2012; 84: 1586-1592. <https://doi.org/10.1002/jmv.23380>
30. Fletcher NF, Wilson GK, Murray J, Hu K, Lewis A, Reynolds GM, et al. Hepatitis C virus infects the endothelial cells of the blood-brain barrier. *Gastroenterology.* 2012; 142: 634-643. doi: 10.1053/j.gastro.2011.11.028.
31. Tovo PA, Calitri C, Scolaro C, Gabiano C, Garazzino S. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(4): 1382-1392. doi: 10.3748/wjg.v22.i4.1382.
32. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014; 59: 765-773.
33. Checa Cabot C, Stoszek S, Quarleri J, Losso MH, Ivalo S, Peixoto MF, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis c virus (HCV) among HIV/HCV-coinfected women. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2013; 2(2): 126-135. doi: 10.1093/jpids/pis091.
34. Tosone G, Maraolo AE, Mascolo S, Palmiero G, Tambaro O, Orlando R. Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers. *World J Hepatol.* 2014; 6(8): 538-48. doi: 10.4254/wjv.v6.i8.538.
35. Shebl FM, El-Kamary SS, Saleh DA, Abdel-Hamid M, Mikhail N, Allam A, et al. Prospective cohort study of mother-to-infant infection and clearance of hepatitis C in rural Egyptian villages. *J Med Virol.* 2009; 81(6): 1024-1031. doi: 10.1002/jmv.21480.
36. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, Alter MJ. Risk factors for perinatal transmission of HCV and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis.* 2005; 192(11): 1880-1889.
37. Garcia-Tejedor A, Maiques-Montesinos V, Diago-Almela VJ, Pereda-Perez A, Alberola-Cunat V, Lopez-Hontangas JL, 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.* 2015; 194: 173-177. doi: 10.1016/j.ejogrb.2015.09.009.
38. Boxall E, Baumann K, Price N, Sira J, Brown M, Kelly D. Discordant outcome of perinatal transmission of hepatitis C in twin pregnancies. *J Clin Virol.* 2007; 38(2): 91-95.

39. Inui A, Fujisawa T, Sogo T, Komatsu A, Isozaki A, Sekine I. Different outcomes of vertical transmission of hepatitis C virus in a twin pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002; 17: 617-619.
40. Parthibana R, Shanmugam S, Velua V, Nandakumara S, Dhevahia E, Thangaraj K, et al. Transmission of hepatitis C virus infection from asymptomatic mother to child in southern India. *Int J Infect Dis*. 2009; 13(6): 394-400.
41. Floreani A. Hepatitis C and pregnancy. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(40): 6714-6720.
42. Ghamar Chehreh ME, Tabatabaei SV, Khazanehdari S, Alavian SM. Effect of cesarean section on the risk of perinatal transmission of hepatitis C virus from HCV-RNAю/HIVe mothers: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 283(2): 255-60. doi: 10.1007/s00404-010-1588-9.
43. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex—but not elective cesarean section—effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. *J Infect Dis*. 2005; 192(11): 1872-1879.
44. Spencer JD, Latt N, Beeby PJ, Collins E, Saunders JB, McCaughan GW, Cossart YE. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Viral Hepat*. 1997; 4(6): 395-409.
45. Kumar RM, Shahul S. Role of breast-feeding in transmission of hepatitis C virus to infants of HCV-infected mothers. *J Hepatol*. 1998; 29(2): 191-197.
46. American College of Obstetricians and Gynecologists. Viral hepatitis in pregnancy. Practice bulletin no. 86. *Obstet Gynecol*. 2007; 110: 941-955.
47. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep*. 2015; 63: 1-137.
48. Gagnon A, Davies G, Wilson RD, GENETICS COMMITTEE. Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections. *J Obstet Gynaecol Can*. 2014; 36(7): 648-653. doi: 10.1016/S1701-2163(15)30546-6.
49. Kanninen TT, Dieterich D, Asciutti S. HCV vertical transmission in pregnancy: New horizons in the era of DAAs. *Hepatology*. 2015; 62(6):1656-1658. doi: 10.1002/hep.28032.
50. Bartholomew ML, Lee MJ. Management of Hepatitis B Infection in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2018; 61(1): 137-145.
51. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older – United States, 2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2017; 66(5): 136-138. doi: 10.15585/mmwr.mm6605e2.
52. Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot-Peignoux M, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology*. 1998; 27(6): 1717-1722.
53. Arshad M, El-Kamary SS, Jhaveri R. Hepatitis C virus infection during pregnancy and the newborn period – are they opportunities for treatment? *J Viral Hepat*. 2011; 18: 229-236.
54. Food and Drug Administration. U.S. National Library of Medicine REBETOL-Ribavirin capsule. Available from: <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/lookup.cfm?setid=04d2b6f4-bd9b-4871-9527-92c81aa2d4d0>. Accessed July 02, 2019.
55. Roberts SS, Miller RK, Jones JK, Lindsay KL, Greene MF, Maddrey WC, et al. The Ribavirin Pregnancy Registry: Findings after 5 years of enrollment, 2003-2009. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010; 88(7): 551-559. doi: 10.1002/bdra.20682.
56. Beinhardt S, Zoairy R, Ferenci P, Kozbial K, Freissmuth C, Stern R, et al. DAA-based antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C in the pre- and postkidney transplantation setting. *Transpl Int*. 2016; 29(9): 999-1007. doi: 10.1111/tri.12799.

