

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

ГЕПАТИТ В И БЕРЕМЕННОСТЬ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СКРИНИНГУ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧИ ИНФЕКЦИИ

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

Материалы и методы. Проведен анализ 74 отечественных и зарубежных источников литературы по данной теме.

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

Заключение. Высокая распространенность гепатита В при беременности делает его актуальной проблемой. Проведенный анализ свидетельствует, что проведение активно-пассивной иммунопрофилактики новорожденным от HBeAg-позитивных матерей является эффективным способом профилактики неонатальной передачи вирусного гепатита В. Для предупреждения резистентности иммунопрофилактики у HBeAg-позитивных женщин с высоким уровнем ДНК ВГВ (> 200000 МЕ/мл) и/или уровнем HBsAg выше $4 \log_{10}$ МЕ/мл рекомендуется проведение в третьем триместре беременности химиопрофилактики ламивудином, тенофовиром и телбивудином, среди которых тенофовир является предпочтительным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вирус гепатита В; гепатит В; иммунизация; 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 B IN PREGNANCY – MODERN APPROACHES TO SCREENING AND PREVENTION OF VERTICAL TRANSMISSION OF INFECTION

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

Materials and methods. The analysis of 74 domestic and foreign sources of literature on this topic.

Results. According to the scientific analysis, new data on the prevalence of hepatitis B 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 B, 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 B during pregnancy makes it an urgent problem. The analysis suggests that conducting active-passive immunization against newborns from HBeAg-positive mothers is an effective way to prevent neonatal transmission of hepatitis B. To prevent immunoprophylaxis in HBeAg-positive women with high levels of HBV DNA (> 200,000 IU/ml) and or with an HBsAg level above $4 \log_{10}$ ME/ml, chemoprophylaxis with lamivudine, tenofovir and telbivudine is recommended in the third trimester of pregnancy, among which tenofovir is preferred.

KEY WORDS: hepatitis B virus; hepatitis B; immunization; pregnancy; childbirth; the postpartum period.

По мнению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), вирусный гепатит В (ВГВ) является глобальной проблемой, которая затрагивает не только бедные и развивающиеся страны, но и страны ведущих экономик мира [1]. В настоящее время вирусом гепатита В инфицированы около 240 миллионов человек, причем в последние два десятилетия распространенность инфекции перестала зависеть от экономического статуса страны [2]. Глобализация и связанные с ней миграционные

процессы привели к тому, что заболеваемость ВГВ в таких благополучных странах Европы, как Италия, Германия, Франция, выросла за счет мигрантов и беженцев из бедных стран, причем национальные программы вакцинации в этих странах не смогли предотвратить распространение острой вирусной инфекции, особенно в группах высокого риска [3, 4]. С теми же проблемами столкнулась и Россия, распространенность ВГВ в которой, по экспертным оценкам, достигает 3 миллионов человек. В Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году» было показано, что внедрение широкомасштабной государственной программы вакцинации снизило заболеваемость острым ВГВ, которая в 2018 году составила 0,68 на 100 тыс. населения [5]. Тем не менее, в некоторых регионах нашей страны

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

при проведении скрининговых программ наблюдается рост носителей HBsAg, который связывают с ростом трудовой миграции [6].

ВГВ протекает в виде острой и хронической инфекции, и во всех случаях обусловлен парентеральным механизмом передачи возбудителя. Острая инфекция протекает в виде циклического паренхиматозного гепатита с желтухой или без нее, который у 95 % больных заканчивается выздоровлением. У остальных 5 % формируется хронический ВГВ, и именно у этой группы больных реализуется высокий риск развития ассоциированных с ВГВ осложнений — цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, от которых ежегодно в мире погибают больше полумиллиона человек, а затраты на лечение, включая трансплантацию печени, оцениваются в миллиарды долларов [7].

Распространенность HBsAg среди беременных женщин точно не установлена. В США инфекция выявляется у 0,7-0,9 % [8], в странах Европы распространенность колеблется от 0,1 до 5,6 % [9], в России достигает 0,5 % [10].

Острый ВГВ является ведущей причиной желтухи во время беременности, однако заболевание не ассоциировано с риском материнской смертности, а его клинические проявления мало отличаются от общепопуляционных [11]. Тем не менее, в работах последних лет было показано, что беременность можно рассценивать как фактор, потенциально увеличивающий риск формирования хронического ВГВ [12]. В исследовании Nan Y.T. (2014) было выявлено, что у беременных с острым ВГВ продромальная лихорадка, уровень АЛТ в сыворотке крови были ниже, уровень билирубина был выше, а исчезновение HBsAg и сероконверсия наблюдались реже, чем у небеременных женщин [13]. Несмотря на это, проведение специфической противовирусной терапии у беременных с острым ВГВ не рекомендуется, за исключением тяжелой формы заболевания, сопровождающейся развитием печеночной комы [14].

Риск перинатального инфицирования при остром ВГВ связывают со сроком беременности. При развитии острого ВГВ в ранних сроках беременности риск вертикальной передачи не превышает 10 %, тогда как в позднем сроке беременности и в родах риск возрастает до 60 %, поэтому новорожденные таких пациентов нуждаются в иммунопрофилактике [15].

Хронический ВГВ не оказывает существенного влияния на беременность и ее исходы для матери, поэтому не требует каких-либо лечебных и профи-

лактических мер. В нескольких эпидемиологических исследованиях высказывалось предположение, что хронический ВГВ может вызывать дисфункцию трофобласта и повышать частоту предлежания плаценты и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, однако метаанализ 10 исследований, проведенный в 2014 году, опроверг эту взаимосвязь [16]. Еще один крупный метаанализ с участием 439514 женщин не подтвердил предположение о том, что хронический ВГВ может выступать в качестве триггера гестационного сахарного диабета (скорректированное ОШ = 1,11; 95% ДИ: 0,96-1,28) [17]. Метаанализ 2014 года с участием 6781 беременных с хроническим ВГВ не подтвердил у них риск преждевременных родов (ОШ = 1,12; 95% ДИ: 0,94-1,33) [18]. В метаанализе 2017 года установлено, что беременность у женщин с хроническим ВГВ не была связана с риском таких осложнений, как мертворождение, преэклампсия, эклампсия, гестационная гипертензия и послеродовые кровотечения [19]. Более того, в метаанализе 2016 года с участием 11566 женщин с хроническим ВГВ было выявлено снижение риска преэклампсии, предположительно обусловленное влиянием вируса на механизмы иммунной толерантности больных [20].

Ведущей проблемой ВГВ при беременности является вертикальный путь передачи вируса от матери ребенку. До настоящего времени считалось, что парентеральный путь передачи вируса гепатита В является основным, поэтому в группу риска включались лица, которым выполняются все виды манипуляций медицинского и немедицинского характера с нарушением целостности кожного покрова и слизистых оболочек, включая внутривенное употребление наркотических средств, переливание крови или её компонентов, длительный гемодиализ и т.п. [21, 22].

В последнее десятилетие появились исследования, показывающие, что в некоторых странах ведущим источником инфицирования вирусом гепатита В становится перинатальная, интранатальная и постнатальная передача инфекции от матери ребенку. Считается, что в регионах с высокой эндемичностью (распространенность HBsAg > 8 %) преобладает вертикальная передача инфекции, тогда как в странах с низкой эндемичностью (распространенность HBsAg < 2 %) преобладает половой и парентеральный путь передачи вируса [23]. Однако в последние несколько лет некоторые эндемичные страны столкнулись с ростом перинатального инфицирования вирусом гепа-

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

тита В за счет мигрантов [24]. Так, например, в США большинство детей и взрослых с ВГВ являются иммигрантами или имеют родителей иммигрантов [25]. Таким образом, перинатальное инфицирование, по сути, является резервуаром для циркуляции и передачи вируса гепатита В в популяции человека.

Проблемой вертикальной передачи вируса гепатита В является не только сам факт инфицирования, но и более высокая вероятность формирования хронического ВГВ у таких детей. Для сравнения — риск формирования хронического ВГВ у взрослых составляет 5 %, у детей 10–15 %, а у новорожденных от инфицированных матерей без проведения им должной профилактики он достигает 90 % [26]. Поэтому в современной стратегии борьбы с ВГВ существуют задачи, которые во многих странах возложены на службу родовспоможения — внедрение универсальных программ скрининга, позволяющих выявить носителей ВГВ на этапе преградивной подготовки и во время беременности, и пассивно-активная иммунопрофилактика новорожденных [27].

Ведущей рекомендацией сегодня является проведение во время беременности скрининга на выявление носителей ВГВ. Опыт многих стран показал, что внедрение этой простой технологии привело к существенному снижению риска неонатального инфицирования. Тем не менее, единого регламента проведения скрининга на сегодняшний день не существует. В США в качестве универсального скрининга используется HBsAg, который рекомендуется определять у беременной при первом посещении [28]. В Новой Зеландии скрининг HBsAg рекомендуется для всех беременных, независимо от результатов предыдущего обследования или проведенной ранее вакцинации [29]. Европейская ассоциация по изучению печени (EASL) настоятельно рекомендует проводить скрининг HBsAg в первом триместре беременности [30]. В России скрининг проводится в амбулаторных условиях трижды — в первом, втором и третьем триместрах беременности путем определения антител классов М, G к антигену вирусного гепатита В, а при госпитализации в стационар рекомендуется выявлять HBsAg во втором и третьем триместрах беременности [31]. В последнем обновлении практических рекомендаций Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) рекомендуется в качестве универсального скрининга, в дополнение к HBsAg, использовать анти-HBs — антитела к поверхностному антигену вируса [32].

Вторым важным направлением борьбы с ВГВ является реализация программы всеобщей иммунизации серонегативных граждан и детей при рождении. Некоторыми исследователями всеобщая иммунизация от ВГВ рекомендовалась для бедных стран, где болезнь широко распространена, а программы скрининга беременных на HBsAg и иммунизации детей, родившихся у HBsAg-положительных женщин, работают плохо [14]. Однако ВОЗ рекомендует всеобщую вакцинацию для всех стран, в том числе для тех, где скрининг на поверхностный антиген вируса гепатита В доступен и проводится регулярно [33].

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) классифицирует вакцины против гепатита В для беременных как препараты уровня С [34], так как по этическим соображениям ни одного крупномасштабного РКИ, касающегося вопросов эффективности и безопасности применения вакцин во время беременности, до сегодняшнего дня не проведено [35]. Тем не менее, ни беременность, ни кормление грудью не являются противопоказанием для использования рекомбинантных вакцин [36].

Вакцинация против ВГВ во время беременности обладает достаточной иммуногенностью, с пассивным переносом антител к плоду [37]. Только в одном старом исследовании с небольшим размером выборки у детей, рожденных от женщин, вакцинированных во время беременности, наблюдались более низкие титры анти-HBs, чем у детей, рожденных от матерей, которые приобрели иммунитет до беременности [38]. Также есть исследования, выявившие снижение эффективности вакцинации от гепатита В во время беременности у женщин с ожирением [39].

Данные о безопасности вакцин против гепатита В во время беременности ограничены, однако у вакцинированных женщин не выявлено преобладание тяжелых побочных эффектов по сравнению с теми, кто не был вакцинирован. Как правило, побочные эффекты вакцин против гепатита В у беременных женщин были слабыми и обычно ограничивались местной реакцией [40]. Обзор 2012 года шести исследований, изучавших побочные эффекты при вакцинации беременных, зарегистрированный в базе данных VAERS (система сообщений о побочных эффектах вакцин, США), не выявил взаимосвязи между иммунизацией и тератогенным воздействием на плод, преждевременными родами или самопроизвольным абортom, однако авторами подчеркивается необхо-

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, of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru

димось дальнейших крупных исследований в этом направлении [35]. Таким образом, если беременная серонегативная женщина имеет «высокий риск» инфицирования ВГВ, по мнению Консультативного комитета по практике иммунизации Центров по контролю и профилактике заболеваний США (ACIP CDC), которое также было поддержано Американским колледжем акушеров и гинекологов (ACOG) [28] и Агентством по вопросам общественного здравоохранения Канады [41], ей рекомендуется экстренная вакцинация, так как на сегодняшний день потенциальная польза вакцинации превышает ее потенциальный вред [42]. Под «высоким риском» инфицирования подразумевается наличие полового партнера-носителя HBsAg, наличие нескольких половых партнеров в течение последних 6 месяцев, выявленные сексуально трансмиссивные заболевания, употребление инъекционных наркотиков [43, 44]. Показано, что ускоренная схема вакцинации возможна и эффективна у беременных женщин высокого риска [14].

По мнению ВОЗ, рутинная вакцинация всех детей раннего возраста против ВГВ должна стать неотъемлемой частью национальных схем иммунизации во всем мире, так как эта технология оказывает наибольшее противодействие распространению хронического ВГВ у детей. К настоящему времени более 160 стран, включая Российскую Федерацию, следуют этой рекомендации [1].

В странах с высокой эндемичностью (распространенность HBsAg > 8 %), где ВГВ передается главным образом от матери ребенку при рождении или от одного ребенка другому в раннем детстве, вакцинация детей сразу после рождения (< 24 часов) показала наибольшую эффективность [1]. Эта методика позволяет предупредить передачу вируса гепатита В от HBsAg-позитивной матери ее ребенку в более 90 % случаев.

На сегодняшний день выявлены три основных пути передачи вируса гепатита В ребенку от инфицированной матери: перинатально, интранатально или постнатально. В ранних исследованиях, выполнявшихся до внедрения рутинного определения вирусной нагрузки при ВГВ, был показан риск вертикального инфицирования плода при выполнении во время беременности инвазивных диагностических процедур (хорионбиопсия, амниоцентез) [45]. По современным представлениям, риск вертикальной передачи вируса гепатита В коррелирует с уровнем вирусной нагрузки беременной женщины, и составляет 50 % при титре $7 \log_{10}$ МЕ/мл против 4 % при титре менее этого значения (OR 21.3; P = 0,006), поэтому уровень вирусной нагрузки должен учитываться при решении вопроса о выполнении инвазивной диагностики [46, 47].

Чаще всего инфицирование происходит в третьем триместре беременности и в родах, когда плод непосредственно контактирует с влагалищным секретом и кровью. Риск инфицирования коррелирует не только с длительностью и степенью контакта плода с биологическими жидкостями, но и с наличием HBsAg и уровнем ДНК вируса гепатита В в крови беремен-

ной женщины в третьем триместре и перед родами. В нескольких исследованиях высказано предположение, что инвазивные диагностические процедуры в родах (использование методик инвазивной диагностики состояния плода) и оперативные вагинальные роды (эпизиотомия, использование акушерских щипцов и вакуум экстракция плода) теоретически могут увеличить риск передачи инфекции от матери ребенку [26]. Тем не менее, активно-пассивная неонатальная иммунопрофилактика, которая включает в себя введение вакцины и специфического иммуноглобулина с высоким уровнем анти-HBs, позволяет эффективно снизить почти все эти риски, и поэтому какие-либо специфические рекомендации по ведению родов у таких пациенток отсутствуют [48].

До широкого внедрения вакцины против ВГВ считалось, что пассивная иммунизация новорожденных специфическим иммуноглобулином в течение 12 часов после родов была достаточной для профилактики их инфицирования, однако в течение года 25 % таких детей заражались при бытовом контакте с инфицированной матерью [49]. После 1980 года, когда вакцина против ВГВ стала доступной на рынке, эффективность активно-пассивной неонатальной иммунопрофилактики достигла 85-95 % [50]. В качестве примера эффективности активно-пассивной вакцинации можно привести Тайвань, где государственная программа неонатальной активно-пассивной иммунизации в течение 10 лет снизила уровень хронического ВГВ среди детей с 10 % до 1 %. Одновременно с этим у детей была снижена частота гепатоцеллюлярной карциномы с 0,7 до 0,36 на 100000 [51].

ACIP CDC рекомендует введение вакцины против гепатита В и специфического иммуноглобулина новорожденным от матерей из группы риска в течение 12 часов после родов с последующим введением серии вакцин против гепатита В в течение первого года жизни [52]. Новорожденные от матерей с неизвестным статусом HBsAg на момент рождения должны получить вакцину против гепатита В в течение 12 часов после рождения, а если обнаружится, что мать HBsAg-положительная, ее ребенок должен получить специфический иммуноглобулин как можно скорее, в течение 7 дней после рождения. В России новорожденные от матерей с наличием HBsAg в течение 12 часов должны получить одну дозу специфического иммуноглобулина против гепатита В и первую дозу вакцины против гепатита В [53].

Неонатальная иммунопрофилактика позволяет не отказываться от грудного вскармливания у пациенток-носителей HBsAg. Обзор 16 исследований, изучавших частоту заражения ВГВ у новорожденных от инфицированных матерей, не выявил различий между вакцинированными детьми, которые получили грудное либо искусственное вскармливание [54].

Несмотря на иммунопрофилактику, примерно у 5 % детей, рожденных от инфицированных матерей, развивается хронический ВГВ. Резистентность иммунопрофилактики связана с двумя основными факторами: рождением ребенка от HBsAg-серопозитивной матери и высоким уровнем вирусии [55, 56].

Исследование детей, получавших активно-пассивную иммунопрофилактику, выявило ее резистентность у 1,5 % детей, рожденных от HBsAg-негативных женщин, и у 18 % детей, рожденных от HBsAg-позитивных женщин [55]. В настоящее время доказана корреляция между уровнем ДНК вируса гепатита В у женщин перед родами и частотой неудачи иммунопрофилактики [57]. В ранних исследованиях эффективность иммунопрофилактики детей, рожденных от HBsAg-позитивных женщин, приближалась к 100 % при уровне ДНК ВГВ у матери $4,8 \log_{10}$ МЕ/мл, однако в настоящее время существуют мнение, что этот порог составляет $5,2-7,2 \log_{10}$ МЕ/мл [58, 59].

Высокая резистентность иммунопрофилактики у детей, рожденных от женщин с высоким уровнем вирусемии, и накопленный опыт химиопрофилактики ВИЧ-позитивных беременных позволили предположить, что противовирусная терапия в течение последнего триместра беременности может уменьшить риск перинатального инфицирования ВГВ. В настоящее время наиболее хорошо изучена эффективность и безопасность применения во время беременности противовирусных препаратов группы нуклеози(ти)дных аналогов (НА).

Два систематических обзора продемонстрировали значительное снижение вероятности вертикальной передачи ВГВ на фоне терапии ламивудином [60, 61]. Метаанализ 2011 года, включающий в себя 15 РКИ, показал, что терапия инфицированных женщин ламивудином с 28 недель беременности значительно снижала вероятность вертикальной передачи инфекции (RR 0,33-0,43), причем эффективность коррелировала со снижением вирусемии до 200000 МЕ/мл [62]. Безопасность приема ламивудина во время беременности остается открытой — из-за недостаточного количества исследований на людях FDA классифицирует его для беременных как препарат категории С (данные, основанные на исследованиях на животных, которые показали неблагоприятное воздействие на плод). Еще одним недостатком ламивудина является высокая частота лекарственной резистентности, которая развивается в течение года у 15 % больных, получающих терапию [30].

Тенофовир, по сравнению с ламивудином, обладает лучшей эффективностью, профилем безопасности во время беременности и меньшей частотой лекарственной резистентности, поэтому в последние годы этот препарат рекомендуется в качестве 1-й линии химиопрофилактики перинатального инфицирования у беременных женщин [63]. Тенофовир для беременных по классификации FDA относится к категории В, отсутствие его тератогенного эффекта подтверждено несколькими РКИ [62]. EASL (2017) рекомендует начинать терапию тенофовиром у женщин с уровнем ДНК ВГВ выше 200000 МЕ/мл или уровнем HBsAg, превышающим $4 \log_{10}$ МЕ/мл с 24-28 недель беременности, и продолжать прием препарата в течение 12 недель после родов [30]. Некоторыми исследователями, для решения вопроса о начале химиотерапии тенофовиром во время беременности, рекомендуется в качестве дополнительного критерия к оценке ви-

ремии ориентироваться на уровень АСТ или АЛТ, превышающий норму в 1,5-2 раза [63, 64].

Телбивудин для беременных по классификации FDA относится к категории В и продемонстрировал эффективность в профилактике перинатального инфицирования при использовании во втором или третьем триместре у HBsAg-позитивных матерей с уровнем вирусемии > 200000 МЕ/мл [65]. В исследовании Han L. (2011), телбивудин в дозировке 600 мг/сут назначался с 20 по 32 неделю беременности 135 женщинам с высоким уровнем вирусемии, детям которых после родов вводилась вакцина против гепатита В и специфический иммуноглобулин. На 28 неделе после родов перинатальное инфицирование детей выявлено у 0 % в группе женщин, получавших телбивудин, и у 8 % в группе женщин, не получавших химиотерапию [66].

Данные о секреции НА в грудное молоко и их влиянии на развитие новорожденного ограничены, поэтому инструкцией к применению грудное вскармливание на фоне продолжающейся после родов химиотерапии не рекомендуется. Тем не менее, для женщин, принимающих тенофовир, рекомендуется предоставлять информацию об отсутствии точных данных о безопасности препарата при кормлении грудью и преимуществах грудного вскармливания, чтобы пациентка сама могла сделать осознанный выбор [67]. Эта рекомендация основана на данных, что у ВИЧ-инфицированных женщин, получающих тенофовир, секреция метаболита препарата с молоком незначительная и составляет 0,03 % от рекомендуемой суточной дозы препарата для детей [68]. EASL (2017) рекомендует не отказываться от грудного вскармливания при профилактическом приеме или лечении тенофовиром [30].

В отношении кесарева сечения беременных женщин-носителей HBsAg сегодня существует единое мнение — его эффективность в качестве инструмента снижения риска вертикального инфицирования ВГВ остается не доказанной и поэтому этот метод родоразрешения не рекомендуется в рутинной практике [11]. В исследовании 1409 детей, рожденных от HBsAg-позитивных матерей и получивших иммунопрофилактику, перинатальное инфицирование вирусом гепатита В наблюдалось реже при плановом кесаревом сечении (1,4 %), чем при родах через естественные родовые пути (3,4 %; $P < 0,032$) или экстренном кесаревом сечении (4,2%, $P < 0,020$), однако у женщин с уровнем ДНК ВГВ $< 6 \log_{10}$ МЕ/мл инфицирование не происходило, независимо от способа родоразрешения [69]. Авторами делается вывод, что плановое кесарево сечение для HBsAg-позитивных матерей с уровнями ДНК HBV $\geq 6 \log_{10}$ МЕ/мл может снизить вертикальную передачу, однако это исследование не учитывало возможность химиопрофилактики у такой категории пациентов.

Резюмируя подходы к снижению рисков перинатального инфицирования ВГВ, можно выделить несколько ключевых рекомендаций [11, 30].

Инфицированные женщины репродуктивного возраста до начала противовирусной терапии нуждаются

ся в консультировании по вопросам планирования семьи. Пациенты должны быть информированы об относительной безопасности препаратов против гепатита В в случае возникновения у них незапланированной беременности.

У пациенток репродуктивного возраста с хроническим вирусным гепатитом В без выраженного фиброза печени, планирующих в ближайшее время беременность, противовирусная терапия должна быть отложена до родоразрешения.

У женщин репродуктивного возраста с хроническим вирусным гепатитом В и прогрессирующим фиброзом или циррозом печени, которые согласны отложить наступление беременности, целесообразно провести лечение препаратами интерферона на фоне качественной контрацепции. При невозможности лечения препаратами интерферона таким пациентам назначается лечение тенофовиром, которое должно быть продолжено в случае наступления беременности.

Высокая резистентность иммунопрофилактики встречается исключительно у HBsAg-позитивных жен-

щин с высоким уровнем ДНК ВГВ (> 200000 МЕ/мл) и/или уровнем HBsAg выше $4 \log_{10}$ МЕ/мл, поэтому таким женщинам рекомендуется в третьем триместре беременности химиопрофилактика ламивудином, тенофовиром и телбивудином, среди которых тенофовир является предпочтительным. Длительность химиопрофилактики НА точно не определена и может быть остановлена как перед родами, так и через 3 месяца после родов. На фоне профилактической химиотерапии НА грудное вскармливание может быть продолжено.

Применение препаратов интерферона при беременности противопоказано.

Для детей, матери которых имеют хронический ВГВ, грудное вскармливание безопасно.

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. WHO. Weekly epidemiological record 2 October 2009, 84th year No. 40. 2009; 84: 405-420.
2. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet*. 2015; 386: 1546-1555.
3. Coppola N, Alessio L, Gualdieri L, Pisaturo M, Sagnelli C, Caprio N, et al. Hepatitis B virus, hepatitis C virus and human immunodeficiency virus infection in undocumented migrants and refugees in southern Italy, January 2012 to June 2013. *Euro Surveill*. 2015; 20(35): 30009.
4. Hampel A, Solbach P, Cornberg M, Schmidt RE, Behrens GM, Jablonka A. Current seroprevalence, vaccination and predictive value of liver enzymes for hepatitis B among refugees in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2016; 59(5): 578-583.
5. On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being, 2019; 254 p. Russian (О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с.)
6. Yakovlev AA, Kotlyarova SI, Musatov VB, Fedunyak IP, Karnaukhov EV, Lukashovich EN, Musatova EV. Infectious morbidity of migrants and tourists in St. Petersburg. *J of Infectology*. 2011; 3(4): 49-54. Russian (Яковлев А.А., Котлярова С.И., Мусатов В.Б., Федуняк И.П., Карнаухова Е.В., Лукашевич Э.Н., Мусатова Е.В. Инфекционная заболеваемость мигрантов и туристов в Санкт-Петербурге // Журнал инфектологии. 2011. № 3(4). С. 49-54.)
7. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the global burden disease study 2013. *Lancet*. 2016; 388: 1081-1088.
8. Kubo A, Shlager L, Marks AR. Prevention of vertical transmission of hepatitis B: an observational study. *Ann Intern Med*. 2014; 160: 828-835.
9. Susan JM Hahne, Irene K Veldhuijzen, Lucas Wiessing, Tek-Ang Lim, Mika Salminen, Marita van de Laar. Infection with hepatitis B and C virus in Europe: a systematic review of prevalence and cost-effectiveness of screening. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 181.
10. Belopolskaya MA, Avrutin VY, Ostankova YV, Dmitrieva MI, Rukoiatkina EA, Dmitriev AV, Kalinina OV. Prevalence and genetic variants of virus hepatitis B in pregnant women. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2017; 9(4): 55-64. Russian (Белопольская М.А., Аврутин В.Ю., Останкова Ю.В., Дмитриева М.И., Рукойаткина Е.А., Дмитриев А.В., Калинина О.В. Распространенность и генетические варианты вирусного гепатита В у беременных женщин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. № 9(4). С. 55-64.)
11. Alberto Enrico Maraolo, Ivan Gentile, Antonio Riccardo Buonomo, Biagio Pinchera. Current evidence on the management of hepatitis B in pregnancy. *World J Hepatol*. 2018; 10(9): 585-594.
12. Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int*. 2009; 29 Suppl 1: 133-139.
13. Han YT, Sun C, Liu CX, Xie SS, Xiao D, Liu Li. Clinical features and outcome of acute hepatitis B in pregnancy. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 368.
14. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*. 2018; 67(4): 1560-1599.
15. Sookoian S. Liver disease during pregnancy: acute viral hepatitis. *Ann Hepatol*. 2006; 5: 231.
16. Huang QT, Chen JH, Zhong M, Xu YY, Cai CX, Wei SS, et al. The risk of placental abruption and placenta previa in pregnant women with chronic hepatitis B viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Placenta*. 2014; 35(8): 539-545.
17. Kong D, Liu H, Wei S, Wang Y, Hu A, Wenhui Han, et al. A meta-analysis of the association between gestational diabetes mellitus and chronic hepatitis B infection during pregnancy. *BMC Res Notes*. 2014; 7: 139.
18. Huang QT, Wei SS, Zhong M, Hang LL, Xu YY, Cai GX, et al. Chronic hepatitis B infection and risk of preterm labor: a meta-analysis of observational studies. *J Clin Virol*. 2014; 61: 3-8.
19. Keramat A, Younesian M, Gholami Fesharaki M, Hasani M, Mirzaei S, Ebrahimi E. Inactive Hepatitis B Carrier and Pregnancy Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Public Health*. 2017; 46(4):468-474.
20. Huang QT, Chen JH, Zhong M, Hang LL, Wei SS, et al. Chronic Hepatitis B Infection is Associated with Decreased Risk of Preeclampsia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 38: 1860-1868.
21. Reddick KL, Jhaveri R, Gandhi M, James AH, Swamy GK. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis. *J Viral Hepat*. 2011; 18(7): e394-e398.
22. Kosih SL, Mozes VG. Experience of using a combined local antibiotic for nonspecific bacterial vulvovaginitis 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 вульвовагините у девочек // Российский вестник акушера-гинеколога. 2013. Т. 13, № 1. С. 42-45.)

23. Patton H, Tran TT. Management of hepatitis B during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11: 402-409.
24. Schwarz KB, Cloonan YK, Ling SC, Murray KF, Rodriguez-Baez N, Schwarzenberg SJ, et al. Children with Chronic Hepatitis B in the United States and Canada. *J Pediatr*. 2015; 167(6): 1287-1294.
25. Ghany MG, Perrillo R, Li R, Belle SH, Janssen HL, Terrault NA, et al. Characteristics of adults in the hepatitis B research network in North America reflect their country of origin and hepatitis B virus genotype. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 183-192.
26. Dionne-Odom J, Tita ATN, Silverman NS. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. *AJOG*. 2016; 214: 6-14.
27. Kosykh SL, Moses VG. Diagnosis and treatment of vulvovaginitis in girls. *Mother and Child in Kuzbass*. 2012; 4(51): 3-6. Russian (Косых С.Л., Мозес В.Г. Диагностика и лечение вульвовагинитов у девочек //Мать и Дитя в Кузбассе. 2012. № 4(51). С. 3-6.)
28. American College of Obstetricians and Gynecologists. Viral hepatitis in pregnancy. ACOG Practice bulletin no. 86. *Obstet Gynecol*. 2007; 110: 941-955.
29. Management of Hepatitis B in pregnancy. RANZCOG 2016; 1-13.
30. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J of Hepatology*. 2017; 67: 370-398.
31. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of November 1, 2012 N 572n Moscow «On approval of the Procedure for the provision of medical care in the profile «obstetrics and gynecology» (except for the use of assisted reproductive technologies). Rossiyskaya Gazeta: special issue; 2013: 6066. Russian (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. N 572н г. Москва «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)2. Российская газета: спецвыпуск. 2013. № 6066.)
32. Terrault NA, Lok AS, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*. 2018; 67(4): 1560-1599.
33. Yueyuan Zhao, Hui Jin, Xuefeng Zhang, Bei Wang, Pei Liu. Viral hepatitis vaccination during pregnancy. *Hum Vaccin Immunother*. 2016; 12(4): 894-902.
34. Naleway AL, Kurosky S, Henninger ML, Gold R, Nordin JD, et al. Vaccinations given during pregnancy, 2002-2009: a descriptive study. *Am J Prev Med*. 2014; 46: 150-157.
35. Makris MC, Polyzos KA, Mavros MN, Athanasiou S, Rafailidis PI, et al. Safety of Hepatitis B, Pneumococcal Polysaccharide and Meningococcal Polysaccharide Vaccines in Pregnancy A Systematic Review. *Drug Saf*. 2012; 35: 1-14.
36. Sangkomkamhang US, Lumbiganon P, Laopaiboon M. Hepatitis B vaccination during pregnancy for preventing infant infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 11.
37. Sheffield JS, Hickman A, Tang J, Moss K, Kourosh A, et al. Efficacy of an accelerated hepatitis B vaccination program during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011; 117: 1130-1135.
38. Grosheide PM, Schalm SW, Vanos HC, Fetter WPF, Heijtkint RA. Immune-Response to Hepatitis-B Vaccine in Pregnant-Women Receiving Post-exposure Prophylaxis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1993; 50: 53-58.
39. Ingardia C, Morgan M, Feldman D, Bobrowski R. Hepatitis B vaccination in pregnancy-factors associated with immunity in subsequent pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189: 102-107.
40. Sheffield J, Roberts S, Vanessa L, Hickman A, Tang J, et al. The efficacy of an accelerated hepatitis B vaccination program during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 195: 73-77.
41. Bozzo P, Narducci A, Einarson A. Vaccination during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2011; 57: 555-557.
42. Celikel A, Ustunsoz A, Guvenc G. Determination of vaccination status of pregnant women during pregnancy and the affecting factors. *J Clin Nurs*. 2014; 23: 2142-2150.
43. Anselem O, Parat S, Theau A, Floret D, Tsatsaris V, et al. Vaccination and pregnancy. *Presse Med*. 2014; 43: 715-721.
44. Yu WB, Grubor-Bauk B, Mullick R, Das S, Gowans EJ. Vaccination for pregnant women: Need to address. *Hum Vaccin Immunother*. 2014; 10: 3576-3578.
45. Chen LZ, Zhou WQ, Zhao SS, Liu ZY, Wen SW. A nested case-control study of maternal-neonatal transmission of hepatitis B virus in a Chinese population. *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 3640-3644.
46. Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li L, Liang D. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol*. 2014; 60: 523-529.
47. Gagnon A, Davies G, Wilson RD, Wilson RD, Audibert F, et al. Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections. *J Obstet Gynecol Can*. 2014; 36: 648-655.
48. Yang J, Zeng XM, Men YL, Zhao LS. Elective cesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B viremia systematic review. *Viral J*. 2008; 5: 100.
49. Beasley RP, Hwang LY, Stevens CE, Lin CC, Hsieh FJ, Wang KY, et al. Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology*. 1983; 3: 135-141.
50. Beasley RP, Hwang LY, Lee GC, Lan CC, Roan CH, Huang FY, Chen CL. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet*. 1983; 2: 1099-1102.
51. Chen HL, Chang MH, Ni YH, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in children: ten years of mass vaccination in Taiwan. *JAMA*. 1996; 276: 906-908.
52. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Assessing completeness of perinatal hepatitis B virus infection reporting through comparison of immunization program and surveillance data—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60(13): 410-413.
53. Recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with hepatitis B. 2014; 51-59. Russian (Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В. М., 2014. С. 51-59.)
54. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, et al. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol*. 2002; 99: 1049-1052.
55. Soleimani Amiri MJ, Hasanjani Roushan MR, Baiyani M, Taheri H, Hasanjani Roushan M. Outcomes of passive-active immunoprophylaxis given to infants of mothers infected with hepatitis B virus in Babol. *Iran. J Clin Virol*. 2010; 49(4): 283-285.
56. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(5): 452-459.
57. Zou H, Chen Y, Duan Z, Zhang H, Pan C. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. *J Viral Hepat*. 2012; 19(2): 18-25.
58. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat*. 2009; 16: 94-103.
59. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, Glass A, Kidson BL, Heron LG, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust*. 2009; 190: 489-492.
60. Shi Z, Yang Y, Ma L, Li X, Schreiber A. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010; 116(1): 147-159.
61. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(5): 452-459.
62. Han L, Zhang HW, Xie JX, Zhang Q, Wang HY, Cao GW. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(38): 4321-4333.
63. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. *N Engl J Med*. 2016; 374: 2324-2334.

64. Keeffe EB, Dieterich DT, Han SH, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, et al. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2008 update. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004; 2(2): 87-106.
65. Pan CQ, Han GR, Jiang HX, Zhao W, Cao MK, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(5): 520-526.
66. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, 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*. 2011; 55(6): 1215-1221.
67. Dunkelberg JC, Berkley EMF, Thiel KW, Leslie KK. Hepatitis B and C in pregnancy: a review and recommendations for care. *J Perinatol*. 2014; 34(12): 882-891.
68. Benaboud S, Pruvost A, Coffie PA, Ekouevi DK, Urien S, Arriviy E, 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*. 2011; 55(3): 1315-1317.
69. Pan CQ, Zou HB, Chen Y, Zhang XH, Zhang H, et al. Cesarean section reduces perinatal transmission of hepatitis B virus infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(10): 1349-1355.

* * *