

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ В

М.А. Белопольская

КИБ им. С.П. Боткина

ул. Миргородская, 3, Санкт-Петербург, Россия, 191163

На основании имеющихся литературных и собственных данных о вертикальной передаче гепатита В, особенностях течения беременности у женщин с хроническим гепатитом В и течения гепатита В на фоне беременности разработаны рекомендации по ведению беременных с хроническим гепатитом В.

Ключевые слова: хронический гепатит В, беременность, вертикальная передача.

По последним данным в мире проживает более 400 млн человек, встречавшихся с вирусом гепатита В. Считается, что больше половины из них было инфицировано вертикальным путем или в раннем детстве, особенно в регионах с высоким уровнем инфицированности населения. Несмотря на то, что доля острого гепатита В в последние годы снижается, доля хронического гепатита В (ХГВ) продолжает расти или, в лучшем случае, остается на прежнем уровне. Не составляет исключения и Санкт-Петербург, в котором эпидемическая ситуация остается более серьезной, чем в целом по России, как показано в табл. 1.

Таблица 1

**Заболееваемость хроническими гепатитами В и С в России / СПб
(на 100 тыс. населения)**

Показатель	2010 г.	2011 г.	2012 г.
ХГВ	13,26 / 67,1	13,04 / 64,7	12,64 / 65,7
ХГС	40,18 / 126	40,18 / 125,8	39,14 / 116,6

Одним из показателей общей инфицированности населения является уровень инфицированности беременных женщин. Этот показатель отражает общий уровень инфицированности населения данного региона. Однако в последнее время, в связи с возрастающими миграционными процессами, в том числе и из регионов высоко эндемичных по ГВ, среди беременных показатель инфицированности может быть выше. Кроме того, беременные являются наиболее полно обследуемой частью общества. По нашим данным, среди эпидемиологических предпосылок заражения женщин ГВ на первый план выходит пребывание в высоко эндемичных регионах (до 42%).

Основные вопросы, которые мы себе задаем в отношении женщин с хроническим ГВ, беременных или планирующих беременность, это:

- повлияет ли беременность на течение гепатита В;
- повлияет ли хронический гепатит В на течение беременности;
- каков риск вертикальной передачи вируса гепатита В и что мы можем сделать, чтобы его уменьшить.

Влияние беременности на течение хронического гепатита В. Работ, анализирующих течение ХГВ во время беременности, немного. Считается, что женщины с ХГВ обычно хорошо переносят беременность, если не учитывать пациенток с далеко зашедшими стадиями фиброза и циррозом печени. Обострения гепатита во время беременности наблюдаются редко. Однако в нашей практике имеются наблюдения, указывающие на возможность реактивации во время беременности скрытых форм ХГВ. Под нашим наблюдением находились три женщины, имевшие в анамнезе перенесенный в детстве острый ГВ, у которых в течение длительного времени не определялся HBsAg. Однако на фоне физиологического иммунодефицита, который в норме присутствует во время беременности, у них произошла реактивация хронической инфекции с появлением HBsAg, хотя и в небольшом количестве. При этом количество HBsAg у всех трех пациенток не превышало 100 МЕ/мл, у двоих ДНК HBV не определялась, а у третьей уровень ДНК HBV был ниже 250 МЕ/мл.

Несмотря на то, что во время беременности обострения гепатита встречаются редко, необходимо тщательное наблюдение за беременными с ХГВ, так как описаны случаи обострения ХВГВ во время беременности, вплоть до развития фульминантной формы [7].

В то же время обострение гепатита после родов, проявляющееся в первую очередь увеличением уровня АЛТ, явление достаточно частое. Так, по данным некоторых авторов, подъем АЛТ в 3 и более раз в течение 6 месяцев после родов наблюдалось у 45% пациенток [10]. По нашим данным, подъем АЛТ отмечался у 29,4% женщин с репликативной стадией ХГВ [2].

Количественное определение ДНК вируса гепатита В в настоящее время является частью стандартного обследования больных с ХГВ. Однако работ по изучению динамики вирусной нагрузки во время беременности практически нет. В то же время определение вирусной нагрузки необходимо для принятия решения о назначении противовирусной терапии. Количественное определение HBsAg, как отражение количества cccDNA, предоставляет клиницистам дополнительную информацию для определения стадии инфекции и может быть использовано для прогноза эффективности терапии. Мы проанализировали, как меняется вирусная нагрузка и уровень HBsAg во время беременности [1]. Было показано, что существенные изменения уровня HBsAg во время беременности встречаются реже, чем существенные изменения уровня вирусной нагрузки. Причем вирусная нагрузка может меняться во время беременности как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения. Следует отметить, что женщины с высоким уровнем вирусной нагрузки, а также с высоким уровнем HBsAg встречаются нечасто, что соответствует общей ситуации с ХГВ в нашем регионе. Редко встречаются и пациентки с HBeAg+ вариантом ХГВ. Было также показано, что обострение ХГВ после родов достоверно чаще отмечается у женщин с высоким уровнем HBsAg.

Влияние ХГВ на течение беременности. Известно, что вирус гепатита В не обладает тератогенным действием. Имеются исследования, показывающие отсутствие достоверных отличий по весу новорожденных, наличию врожденных

аномалий, частоте развития желтухи новорожденных, преждевременных родов и перинатальной смертности у HBsAg+ женщин в сравнении с контрольной группой [12]. В большинстве случаев ХГВ не оказывает существенного влияния на течение беременности и родов. Опять же это не касается далеко зашедших стадий ХГВ.

Имеются работы, указывающие на повышенную частоту развития гестационного сахарного диабета у женщин с ХГВ, а также на более высокий риск развития послеродовых кровотечений. Однако доказательств причинно-следственных связей этих осложнений беременности с ХГВ нет.

Вертикальная передача. Одной из главных проблем беременности при ХГВ остается возможный риск перинатального инфицирования новорожденного. При вертикальной передаче вируса риск развития ХГВ у ребенка составляет 90%. Понимание факторов, влияющих на частоту вертикальной передачи, важно для снижения риска заражения новорожденных.

Частота вертикальной передачи зависит от многих факторов. Давно известно, что риск перинатального инфицирования у HBeAg+ матерей существенно выше, чем у HBeAg-.

Создание вакцины от гепатита В имело колоссальное значение в снижении риска вертикальной передачи инфекции. В табл. 2 представлены данные о частоте вертикальной передачи до и после введения вакцинации новорожденных.

Таблица 2

Частота вертикальной передачи ГВ

Показатель	У матерей с HBsAg+ HBeAg+	У матерей с HBsAg+ HBeAg-
Частота вертикальной передачи при отсутствии иммунопрофилактики	70—90%	10-40%
Частота вертикальной передачи при своевременной активно-пассивной иммунизации	7—10%	До 5%

Однако, несмотря на достигнутые успехи, остается категория детей, у которых вакцинация оказывается неудачной. В настоящее время не до конца ясно, чем может быть вызвана такая неудача. С одной стороны, это может быть связано с неэффективностью маточно-плацентарного барьера. Недостаточно изучено влияние воспалительных процессов в матке на проницаемость маточно-плацентарного барьера для вирусов. С другой стороны, важную роль в процессе перинатального инфицирования играет вирусная нагрузка у матери. При развитии острого гепатита во время беременности риск перинатальной передачи существенно выше, особенно если заболевание развивается в третьем триместре беременности.

При ХГВ частота перинатальной передачи существенно выше при вирусной нагрузке у матери более чем 10^6 копий/мл. Зависимость частоты перинатальной передачи от вирусной нагрузки показана на рис. 1 [13].

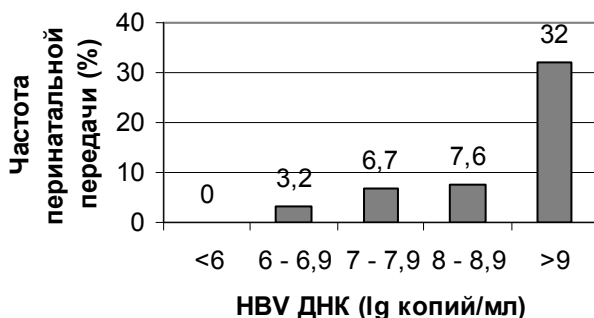


Рис. 1. Зависимость частоты перинатальной передачи от уровня вирусной нагрузки

Какие существуют возможности для снижения вирусной нагрузки у матери во время беременности? В табл. 3 приведены основные препараты из группы нуклеозидных аналогов (НА), применяемые для лечения ХГВ, с точки зрения возможности их использования во время беременности.

Таблица 3

Возможность применения НА во время беременности

Препарат	По FDA	Исследования у беременных	Пороки	Рекомендации
Ламивудин	C	2 мета-анализа, 15 РКИ	Нет	Рекомендован
Телбивудин	B	2 РКИ, 1 мета-анализ	Нет	Рекомендован
Тенофовир	B	Нет исследований	Нет	М.б. рекомендован
Энтекавир	C	Нет исследований	У животных	Не рекомендован
Адефовир	C	Нет исследований	У животных	Не рекомендован

Давно применяемый препарат, по использованию которого имеется множество рандомизированных исследований и два мета-анализа [9; 4], ламивудин до сих пор не потерял своего значения. Он может быть рекомендован для снижения вирусной нагрузки в третьем триместре беременности. При этом следует помнить, что назначение ламивудина в первых двух триместрах беременности возможно только в тех случаях, когда польза для матери превышает возможный риск для плода. Кроме того, следует помнить, что дальнейшее применение ламивудина после родов для лечения ХГВ у матери может привести к возникновению резистентности вируса к этому препарату.

Недавно был опубликован мета-анализ, в котором доказана эффективность телбивудина в снижении частоты вертикальной передачи ГВ [3].

Большинство исследователей сходятся в том, что необходимо назначение НА в третьем триместре при вирусной нагрузке у матери более 10^7 копий/мл. В случае имевшегося ранее факта перинатального инфицирования рассматривается возможность назначения препаратов при вирусной нагрузке более 10^6 копий/мл [11].

Еще один способ снижения риска вертикальной передачи, по которому до сих пор нет единого мнения, это кесарево сечение. В большинстве работ указывается, что нет достоверных различий в частоте перинатального инфицирования при кесаревом сечении и естественных родах [5]. Однако в последнее время появились

работы, в которых анализируется частота перинатальной передачи при плановом и экстренном кесаревом сечении [8]. В итоге складывается впечатление, что плановое кесарево сечение, проводимое до разрыва плодного пузыря, снижает риск передачи инфекции (табл. 4).

Таблица 4

Кесарево сечение и перинатальное инфицирование

Естественные роды	3,4% ($P < 0.032$) ($n = 673$)	2,5% ($P = 0.904$) ($n = 285$)
Кесарево сечение плановое	1,4% ($n = 496$)	2,3% ($n = 261$)**
Кесарево сечение экстренное	4,2% ($P < 0.020$) ($n = 240$)*	

Примечание: * [8]; ** [5].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что у женщин с высокой вирусной нагрузкой целесообразно назначение НА в третьем триместре беременности, а также решение вопроса о проведении планового кесарева сечения для снижения риска перинатального инфицирования.

Вакцинация новорожденных. Введение в национальные календари прививок многих стран вакцинации от ГВ позволило резко сократить частоту вертикальной передачи (см. табл. 2). Вакцинация новорожденных от ГВ проводится уже больше двадцати лет. Во всем мире детям, рожденным от HBsAg+ матерей, проводится активно-пассивная иммунизация в первые 12 часов после рождения. У нас в стране обязательным является только введение вакцины от ГВ, в то время как использование иммуноглобулина против ГВ (HBIG) не регламентировано. В то же время имеются данные мета-анализа, указывающие на то, что даже применение только HBIG позволяет почти в два раза снизить частоту вертикальной передачи [6]. До сих пор остается до конца неопределенной схема вакцинации новорожденных от HBsAg+ матерей. Применяется как обычная плановая вакцинация (0—1—6 мес), так и ускоренная схема (0—1—2—12 мес). Сроки и объем диспансерного обследования детей также окончательно не определены.

Выводы

— В большинстве случаев женщины с ХГВ хорошо переносят беременность, однако в значительном проценте случаев отмечается обострение ХГВ в ранний послеродовой период, поэтому целесообразно рекомендовать этим женщинам контроль АЛТ через 1 месяц после родов.

— ХГВ чаще всего не оказывает существенного влияния на течение беременности, хотя отмечена большая частота гестационного диабета и послеродовых кровотечений.

— Назначение НА во время беременности может преследовать две цели: лечение активного ХГВ и профилактика перинатального инфицирования у женщин с высокой вирусной нагрузкой ($> 10^7$ МЕ/мл).

— Активно-пассивная иммунизация новорожденных позволяет в большинстве случаев предотвратить вертикальную передачу инфекции.

ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Belopolskaya M.A., Volokobinskaya T.V., Firsov S.L. et al.* The quantitative HBsAg used to predict the course of chronic hepatitis B in women during pregnancy and after labour // *Zhurnal Infektologii*. — 2013. — in press.
- [2] *Belopolskaya M.A., Voronina O.I.* Pregnancy and viral hepatitis B // *Vestnik RUDN*. — 2012. — 5. — P. 465—75.
- [3] *Deng M., Zhou X., Gao S. et al.* The effects of telbivudine in late pregnancy to prevent intra-uterine transmission of the hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis // *Virology*. — 2012. — V. 9. — P. 185.
- [4] *Han L., Zhang H.W., Xie J.X. et al.* A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus // *World J Gastroenterol*. — 2011. — V. 17(38). — P. 4321—33.
- [5] *Hu Y., Chen J., Wen J. et al.* Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus // *BMC Pregnancy Childbirth*. — 2013. — V. 13(1). — P. 119.
- [6] *Lee C., Gong Y., Brok J. et al.* Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis // *BMJ*. — 2006. — V. 332. — P. 328.
- [7] *Mahtab M.A., Rahman S., Khan M. et al.* Etiology of fulminant hepatic failure: experience from a tertiary hospital in Bangladesh // *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. — 2008. — V. 7(2). — P. 161—4.
- [8] *Pan C.Q., Zou H.B., Chen Y. 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. — V. 11(10). — P. 1349—55
- [9] *Shi Z., Yang Y., Ma L. et al.* Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis // *Obstetrics and Gynecology*. — 2010. — V. 116(1). — P. 147—159.
- [10] *ter Borg M.J., Leemans W.F., de Man R.A. et al.* Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery // *J Viral Hepat*. — 2008. — V. 15(1). — P. 37—41.
- [11] *Tran T.T.* Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options // *Cleve Clin J Med*. — 2009. — V. 76 (3). — P. 25—9.
- [12] *Wong S., Chan L.Y., Yu V. et al.* Hepatitis B carrier and perinatal outcome in singleton pregnancy // *Am J Perinatol*. — 1999. — V. 16(9). — P. 485—8.
- [13] *Zou H., Chen Y., Duan Z. et al.* Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers // *J Viral Hepat*. — 2012. — V. 19(2). — P. 18—25.

MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC HEPATITIS B

M.A. Belopolskaya

Botkin KIH

Mirgorodskaya str., 3, St-Petersburg, Russia, 191163

Based on the literature and our research about effect of pregnancy on HBV, effect of HBV on the course of pregnancy and vertical transmission of HBV recommendations for treatment of pregnant women with HBV are given.

Key words: viral hepatitis B, pregnancy, vertical transmission.