

# ГЕПАТИТ В И БЕРЕМЕННОСТЬ

## Обзор практических рекомендаций

Игорь Лахно

Беременность – состояние, сопровождающееся развитием гиперволемии, повышенного внутрибрюшного давления, иммунотолерантности, увеличением уровня кортикостероидов, что создает определенные трудности в функционировании гепато-билиарной системы. Даже у носителей HBSAg отмечается повышение аланиновой аминотрансферазы (АЛТ) в III триместре беременности и послеродовом периоде [5, 20].

Важной проблемой является профилактика трансмиссии вируса ГВ от матери новорожденному. Созданная система иммунизации с помощью вакцинации новорожденного привела к снижению уровня перинатальной трансмиссии до 10%. Однако, в отдельных ситуациях необходимо проведение противовирусной терапии во время беременности, а также дополнительное к вакцине использование ГВ-иммуноглобулина [13, 17].

Пока окончательно не доказан эффект «тройной» профилактики. Влияние нуклеозидов на плод изучено недостаточно.

Остается открытым и целый ряд других вопросов. При каком уровне вирусной нагрузки следует начинать противовирусную терапию во время беременности? Как зависит тактика от наличия HBeAg? Какой оптимальный метод родоразрешения и не противопоказано ли грудное вскармливание?

В округе Санта Клара (Калифорния, США) было проведено исследование, которое дает возможность оценить, какие реальные мероприятия осуществляют акушеры-гинекологи у инфицированных вирусом ГВ беременных [6]. Экспертами в области любой экстрагенитальной патологии являются профильные специалисты. При данной патологии правильность и успешность тактики зависит от междисциплинарных взаимодействий акушера-гинеколога и инфекциониста.

Было установлено, что из 138 принявших участие в исследовании вра-

Гепатит В (ГВ) является одной из глобальных медицинских проблем современности. В настоящий момент в мире насчитывается от 267 млн. до 2 млрд. людей, инфицированных вирусом ГВ. Среди них большую часть составляют бессимптомные носители. Пик эпидемиологической напряженности отмечается в Африке и Западно-тихоокеанском регионе. Хронический ГВ – частая причина цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [2, 14, 15]. Разработаны общепризнанные критерии диагностики и лечения острого и хронического ГВ

чей 94% проводили рутинный скрининг на HBSAg. Из них всего 60,4% специалистов направляли инфицированных вирусом ГВ беременных на консультацию инфекциониста для проведения динамического мониторинга уровня вирусной нагрузки и показателей функции печени. Менее чем половина (48,6%) акушеров-гинекологов предоставляли беременным всю необходимую информацию о ГВ.

Хотя большинство врачей-респондентов (94,2%) понимали возможность развития осложнений хронического ГВ, только 21% опрошенных знали, что у четверти (25%) бессимптомных носителей вируса ГВ существует повышенный риск смертельного исхода, связанного с нарушением функции печени во время беременности.

Также лишь 25% врачей-респондентов были осведомлены о повышенной частоте инфицированности вирусом ГВ у выходцев из Азии, Гавайи и островов Тихого Океана.

Те акушеры-гинекологи, которые были осведомлены о высоком риске перинатальной трансмиссии вируса ГВ, значительно чаще проводили обследование HBSAg-положительных беременных на вирусную нагрузку и HBeAg ( $r=0.18$ ,  $p=0.033$ ).

При этом осведомленные о долгосрочных осложнениях ГВ акушеры-гинекологи не имели склонности направлять инфицированных вирусом ГВ беременных на консультацию инфекциониста ( $r=0.02$ ,  $p=0.831$ ).

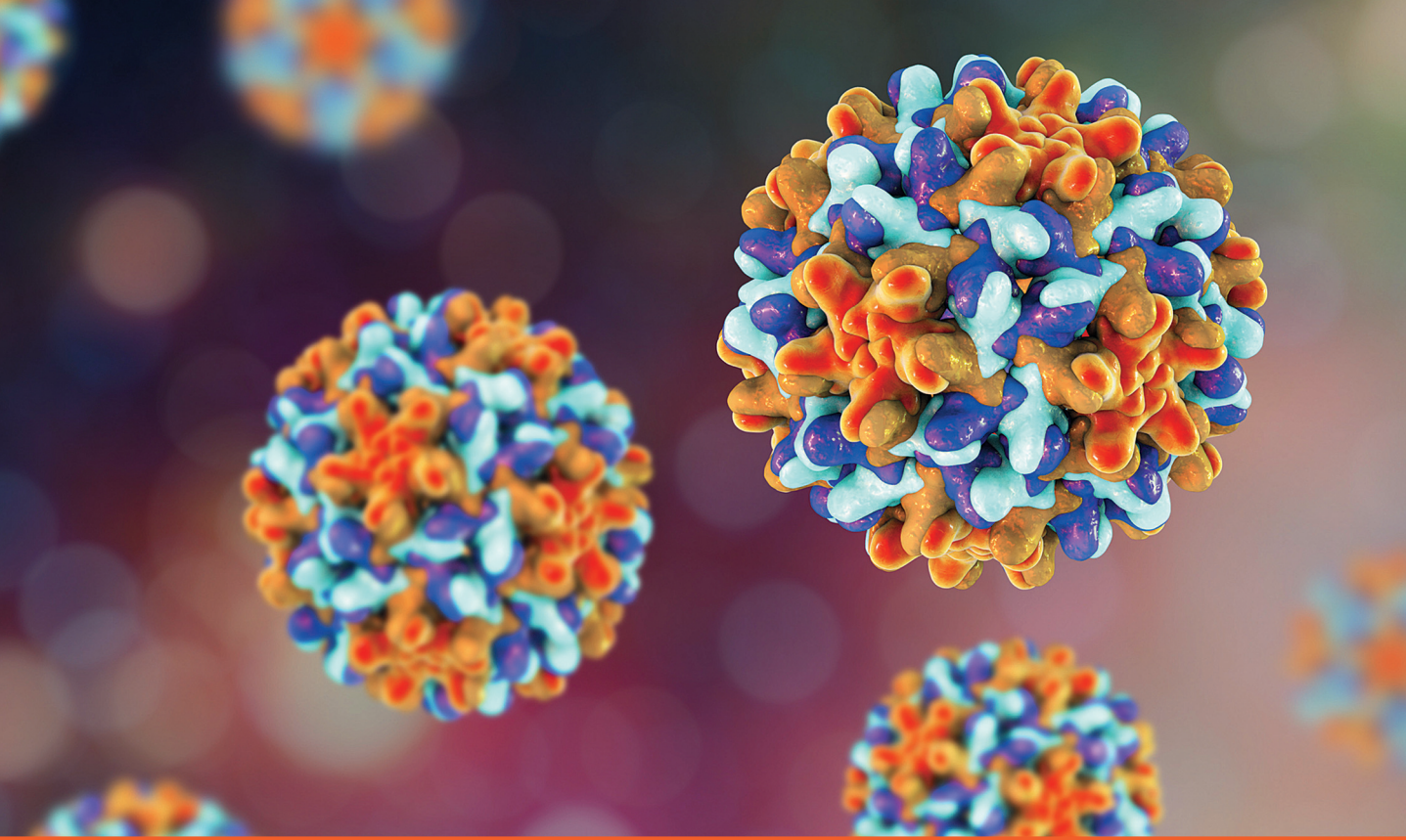
Следовательно, уровень осведомленности акушеров-гинекологов о менеджменте беременных с ГВ является недостаточным, а командная работа со смежными специалистами находится на неудовлетворительном уровне. По-видимому, похожие проблемы могут существовать не только в США, но и в Украине.

Оценка степени активности процесса при ГВ очень важна не только для прогнозирования исхода для матери, но и для плода.

Турецкие ученые из университета Хасеттепе провели исследование перинатальных исходов у беременных с ГВ при наличии высокой вирусной нагрузки. Вирусную нагрузку 17 515 МЕ/мл (72,7% чувствительность, 78,1 специфичность) и 17515 МЕ/мл (81,8% чувствительность, 80,8 специфичность) следует считать пороговыми значениями для неблагоприятных перинатальных и неонатальных исходов, соответственно.

Частота неблагоприятных перинатальных и неонатальных исходов, преждевременных родов, задержки роста плода, маловодия, преэклампсии, низкой оценки по шкале Апгар и лечение новорожденного в реанимационном отделении была достоверно выше ( $p<0,001$ ) у беременных с высокой вирусной нагрузкой [23].

Приведенные факты демонстрируют необходимость заблаговременной диагностики и лечения ГВ на пренатальном этапе, а также про-



ведения противовирусной терапии во время беременности.

В настоящий момент существуют четкие показания для проведения противовирусной терапии при ГВ.

Согласно рекомендациям Американской Ассоциации изучения заболеваний печени, показания к лечению следует определять в серийных исследованиях уровня АЛТ. Нормальным считают уровень АЛТ 35 ЕД/л для мужчин и 25 ЕД/л для женщин [1]. Лечение показано при постоянном повышении АЛТ более, чем в два раза, и увеличенной вирусной нагрузке. Последней считают таковую более 20000 МЕ/мл для положительных по HBeAg пациентов и более 2000 МЕ/мл для пациентов с отрицательным HBeAg. При наличии цирроза печени при концентрации вирусной ДНК более 2000 МЕ/мл лечение также необходимо проводить под контролем уровня АЛТ [7, 18]. Помимо этого, существуют некоторые дополнительные факторы, которые следует учитывать: наличие гистологического подтверждения (биоптатов) болезни печени, семейный анамнез гепатоцеллюлярной карциномы, внепеченочные проявления заболевания.

Существует восемь препаратов, рекомендованных FDA США для лечения ГВ: стандартный интерферон-альфа, пегилированный интерферон-

альфа и шесть аналогов нуклеозидов для перорального приема: ламивудин, адефовир, телбивудин, тенофовира дизопроксил фумарат (ТДФ), тенофовира алафенамид (ТАФ) [3, 4, 9, 10, 11]. ТАФ – это новое действующее вещество в лечении пациентов с ГВ, одобренное FDA США в ноябре 2016 г.

Интерферон-альфа обладает противовирусными и иммуномодулирующими свойствами. Пегилированный интерферон-альфа имеет более длительный период активности и может вводиться один раз в неделю [24, 27]. Неудобство использования препаратов интерферона связано с подкожным путем введения и большим количеством побочных реакций. К последним относятся: гриппоподобные симптомы, психиатрические расстройства, лейкопения, потеря веса и аутоиммунные нарушения [1, 12].

Первой линией терапии является назначение энтекавира и тенофовира благодаря их высокой эффективности и низкому профилю резистентности. Известно, что эти препараты приводят к длительной супрессии вируса, регрессии фиброза печени и снижению риска гепатоцеллюлярной карциномы. Ламивудин, адефовир и телбивудин обладают ограниченной клинической эффективностью ввиду развития резистентности при их длитель-

ном использовании. Очень важно, что ламивудин и энтекавир демонстрируют перекрестную резистентность. Назначение ТДФ и ТАФ является предпочтительным у пациентов, получавших ранее ламивудин [1, 8, 21, 22].

При назначении противовирусных препаратов во время беременности стоит учитывать их возможное влияние на плод. Благодаря иммуносупрессивным свойствам плацентарных белков, направленных на преодоление аллогенной чужеродности плода, возможна реактивация инфекции и развитие обострений хронического ГВ.

На сегодняшний день отсутствуют какие-либо лабораторные предикторы иммуноактивной фазы ГВ.

Мониторинг следует продолжать на протяжении всей беременности и полугода после ее завершения. Лечение назначают по мере необходимости. Не существует общепринятого консенсуса о менеджменте беременных с иммуноактивной стадией ГВ.

Существует мнение, что терапию начинают при увеличении АЛТ в три и более раз от исходного уровня или при любом росте АЛТ и ухудшении хотя бы одной из печеночных проб [1, 22, 23, 24, 25, 26]. Если беременность наступила на фоне противовирусной терапии, то необходимо рассмотреть

вопрос о необходимости ее продолжения или прекращения.

Данные проведенных исследований свидетельствуют, что прием противовирусных препаратов следует продолжать при фиброзе 3 или 4 стадии и циррозе печени. Установлено, что у беременных с циррозом печени вследствие ГВ риск материнской и перинатальной смертности составляет 1,8% и 5,2% [8, 18]. Проведение противовирусной терапии не исключает необходимости лабораторного мониторинга. Кормление грудью при использовании ТДФ не противопоказано. ТДФ и другие аналоги нуклеозидов обладают слабой экскрецией с грудным молоком.

Вопросы профилактики перинатальной трансмиссии ГВ находятся под пристальным вниманием международных контролирующихся организаций. К сожалению, в эндемичных районах частота заражения новорожденных ГВ достаточно высока. Благодаря проведению вакцинации уровень перинатальной трансмиссии у женщин с HBeAg и без наличия HBeAg составляет 70–90% и 25%, соответственно [16].

Новорожденным от матерей с хроническим ГВ рекомендуется внутримышечное введение 0,5 мл ГВ-иммуноглобулина и первой дозы вакцины от ГВ в течение 12 часов после родов [21, 24]. Однако, известно, что при вирусной нагрузке более 1 млн. копий/мл или 200000 МЕ/мл, несмотря на иммунопрофилактику, все-таки происходит заражение новорожденного. А у 85–90% инфицированных детей происходит развитие хронического ГВ [8].

Американская Ассоциация изучения заболеваний печени рекомендует при уровне вирусной ДНК более 200000 МЕ/мл начинать противовирусную терапию во III триместре беременности для предотвращения перинатальной трансмиссии [1]. Другими основаниями для начала использования противовирусных препаратов являются преждевременные роды, длительное течение родового акта и отсутствие эффекта от иммунопрофилактики ГВ в прошлых родах (рождение инфицированного ГВ новорожденного) [1, 22, 25]. Ранее назначали ламивудин. Его эффективность для профилактики передачи ГВ от матери плоду была подтверждена в ряде работ [26, 28]. Однако частое развитие резистентности к ламивудину требует замены препарата на ТДФ. Также

была изучена эффективность назначения телбивудина у беременных со значительной вирусемией и положительным анализом на HBeAg. Лечение ламивудином и телбивудином легко переносится пациентками. Хотя есть сообщения о повышении уровня креатинфосфокиназы и миопатии у беременных, получавших телбивудин. Использование этого препарата также может сопровождаться появлением резистентности и потребовать конверсии на ТДФ [3]. Установлено, что назначение ТДФ HBeAg-положительным пациенткам с высокой вирусной нагрузкой (более 200000 МЕ/мл) дополнительно к введению новорожденному иммуноглобулина и вакцинации («тройная» профилактика) снижало частоту перинатальной трансмиссии до 5%. При этом частота врожденных пороков развития была низкой и сопоставимой с группой сравнения [9]. За последнее время появились данные о высокой эффективности и безопасности использования телбивудина у беременных [16, 28, 30].

Существуют данные, что на уровень перинатальной трансмиссии ГВ оказывает значительное влияние временной фактор проведения иммунопрофилактики. Установлено, что введение иммуноглобулина и вакцинация должны быть проведены в течение 2–4 часов после родов [1]. Таким образом, «тройная» профилактика перинатальной трансмиссии ГВ должна быть назначена беременным с высокой вирусной нагрузкой.

Плановое кесарево сечение не снижает частоту перинатальной трансмиссии ГВ [8]. Существуют данные, что использование фолиевой кислоты во время беременности способствует созданию длительного протекторного иммунитета против ГВ после проведенной рутинной вакцинации новорожденного [31].

Основной нерешенной проблемой является безопасность противовирусных препаратов во время беременности. Наиболее опасным является развитие лактацидемии, что может приводить к антенатальной гибели плода. Это осложнение встречается очень редко [19]. ТАФ, энтекавир и ТДФ – препараты первой линии. Однако, энтекавир продемонстрировал тератогенные свойства в экспериментах на животных [1, 8]. Поэтому он противопоказан беременным.

Накоплено достаточно данных о безопасности применения ТДФ.

Однако, этот препарат способствует снижению минеральной плотности костей матери и новорожденного [21]. Применение ТАФ не снижает минеральную плотность костной ткани и не влияет на функцию почек. Препаративные испытания ТАФ не выявили негативного влияния на лабораторных животных. Клинические исследования эффективности ТАФ во время беременности пока только начинаются. Поэтому выводы об оптимальном препарате для лечения беременных с ГВ пока не являются очевидными.

## Заключение

Менеджмент пациенток с ГВ во время беременности представляет собой сложную задачу, зависящую от состояния матери и плода. При наличии продуманного индивидуализированного плана ведения возможно обеспечить благоприятное течение беременности и рождение здорового потомства.

Решение о начале противовирусной терапии зависит от тяжести заболевания печени и также риска перинатальной трансмиссии инфекции.

Своевременное проведение вакцинации и введение ГВ-иммуноглобулина – ключевое звено профилактики вертикальной передачи вируса ГВ.

Несмотря на иммунопрофилактику, у 10–30% новорожденных от матерей с высокой вирусной нагрузкой сохраняется риск заражения ГВ. Современные руководства рекомендуют назначать противовирусные препараты в III триместре беременности у женщин с вирусной нагрузкой более 200000 МЕ/мл для более эффективной профилактики перинатальной трансмиссии.

ТДФ является препаратом выбора у беременных. При этом появились обнадеживающие результаты применения телбивудина.

Поскольку реактивация ГВ, связанная с беременностью, может происходить как у леченных, так и нелеченных пациенток, то необходимо проведение динамического лабораторного мониторинга на протяжении всей беременности и шести месяцев после родов.

Повний перелік літератури на сайті [Extempore.info](http://Extempore.info)

