

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека
ФЕДЕРАЛЬНОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ «НИЖЕГОРОДСКИЙ
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ЭПИДЕМИОЛОГИИ И
МИКРОБИОЛОГИИ ИМ. АКАДЕМИКА И.Н. БЛОХИНОЙ»
(ФБУН ННИИЭМ ИМ.АКАДЕМИКА И.Н.БЛОХИНОЙ РОСПОТРЕБНАДЗОРА)

Полянина А.В., Антипова О.В.

Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вирусных гепатитов
В и С у пациентов отделения родовспоможения

Аналитический обзор

Нижний Новгород, 2023

Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вирусных гепатитов В и С у пациентов отделения родовспоможения. Аналитический обзор. Нижний Новгород: ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, 2023. – 50 с.

Аналитический обзор предназначен для специалистов органов и организаций Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, а также для специалистов медицинских организаций, образовательных организаций медицинского профиля и научно-исследовательских учреждений.

Авторы аналитического обзора – сотрудники ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора:

Полянина А.В., к.м.н., в.н.с. – зав. лабораторией эпидемиологии вирусных гепатитов;

Антипова О.В., н.с. лабораторией эпидемиологии вирусных гепатитов.

Одобен решением Учёного совета ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора (протокол № 5 от 30 мая 2023 г.).

Рецензенты:

– Перфилова Ксения Михайловна, к.м.н., зам. главного врача по ЭВН клиники инфекционных болезней ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора;

– Епифанова Наталия Владимировна, к.б.н., в.н.с. лаборатории молекулярной эпидемиологии вирусных инфекций ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной Роспотребнадзора.

.

Список сокращений

анти-ВГС	- антитела к вирусу гепатита С
анти-ВГС IgM	- антитела к ВГС иммуноглобулинов класса М
анти-ВГС IgG	- антитела к ВГС иммуноглобулинов класса G
анти-ВГС core	- антитела к ядерному антигену вируса гепатита С
анти-ВГС NS3, NS4, NS5	- антитела к неструктурным антигенам вируса гепатита С, кодируемым зонами генома вируса NS3, NS4 и NS5 соответственно
анти-ВГВ	- антитела к вирусу гепатита В
анти-НВs	- антитела к НВsAg
НВsAg	- поверхностный антиген вируса гепатита В
анти-НВcore	- антитела к НВсAg
анти-НВcore IgM	- антитела к НВсAg иммуноглобулинов класса М
НВсAg	- ядерный антиген вируса гепатита В
анти-НВе IgG	- антитела к НВеAg иммуноглобулинов класса G
НВеAg	- секреторная форма НВсAg вируса гепатита В
АЛТ	- аланинаминотрансфераза
АСТ	- аспартатаминотрансфераза
АФС	- антифосфолипидный синдром
ВГВ	- вирус гепатита В
ВГС	- вирус гепатита С
ВГD	- вирус гепатита D
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ВИЧ	- вирус иммунодефицита человека
ГВ	- гепатит В
ГГТП	- гамма-глутамилтранспептидаза
ГС	- гепатит С
ОГВ	- острый гепатит В
ОГС	- острый гепатит С

ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ОГ	- острый гепатит
ПЦР	- полимеразная цепная реакция
РНК	- рибонуклеиновая кислота
ХВГ	- хронический вирусный гепатит
ХГВ	- хронический гепатит В
ХГС	- хронический гепатит С

Содержание

Список сокращений	3
Введение	6
1. Молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита В	7
2. Вирусный гепатит В у беременных	12
2.1 Эпидемиологические особенности гепатита В у беременных	12
2.2 Клинические особенности вирусного гепатита В у беременных	14
2.3 Меры профилактики вирусного гепатита В	17
3. Молекулярно-генетическая характеристика вируса гепатита С	20
4. Вирусный гепатит С у беременных	26
4.1 Эпидемиологические особенности гепатита С у беременных	26
4.2 Клинические особенности вирусного гепатита С у беременных	28
4.3 Меры профилактики вирусного гепатита С	31
Заключение	34
Список использованной литературы	35

Введение

Парентеральные вирусные гепатиты являются актуальной проблемой в современной медицине. По данным ВОЗ ежегодно 3-4 миллиона человек инфицируются вирусом гепатита С, более 240 миллионов человек имеют хронические поражения печени, обусловленные вирусом гепатита В [3, 17, 18].

Заболеваемость гепатитами В и С наиболее распространена среди лиц молодого возраста, что, неизбежно, приводит к вовлечению в эпидемический процесс женщин репродуктивного возраста, в том числе беременных. Многочисленными исследованиями установлено, что парентеральные вирусные гепатиты оказывают неблагоприятное влияние не только на состояние здоровья матери, но и на развивающийся плод, вплоть до перинатальной смертности.

Беременные заболевают вирусным гепатитом в 5 раз чаще, чем небеременные, что объясняется высокой восприимчивостью организма беременных к вирусам гепатитов В (ВГВ) и С (ВГС) вследствие физиологических изменений. [33, 49, 147].

Исследованиями гепатологов установлено, что вирусные гепатиты В и С и беременность оказывают взаимноотягощающее влияние. Проявлениями этого влияния является невынашивание беременности – угроза прерывания беременности встречается в 2,5 раза чаще, чем у здоровых беременных; плацентарная недостаточность – признаки внутриутробной гипоксии плода и синдром задержки внутриутробного развития встречаются в 22,0%–25,0% случаев, создается угроза инфицирования [56, 67].

Возможность передачи ГВ и ГС–инфекции от матери ребенку является социально-значимой проблемой [31, 56]. Вследствие перинатального инфицирования ВГВ и ВГС у детей первого года жизни возможно формирование первично–хронических форм вирусных гепатитов, протекающих преимущественно бессимптомно, но, в последующем, способных привести к развитию цирроза или рака печени [30, 51, 111].

1 Молекулярно–генетическая характеристика вируса гепатита В

Гепатит В – антропонозная вирусная инфекция с контактным (гемоконтактным) механизмом передачи возбудителя. ГВ характеризуется первичным поражением печени, полиморфизмом клинических проявлений с преобладанием манифестных форм, склонностью к хронизации процесса и длительной персистенции возбудителя в организме (вирусоносительству).

ВГВ инфицировано более 30,0% мировой популяции [17, 30]. При инфицировании ВГВ взрослого человека хронизация инфекции наблюдается в 10,0% случаев, из которых в 70,0% формируется вирусоносительство и лишь в 1/3 случаев – прогрессирующий гепатит. Чем в более раннем возрасте человек инфицируется ВГВ, тем выше риск развития хронической формы заболевания (до 90,0% у детей первого года жизни).

Одно из основных свойств вируса, обеспечивающих его широкое распространение, – чрезвычайно высокая инфекционность. Для заражения ГВ достаточно от 10 до 100 частиц вируса, даже в разведениях 10^{-7} – 10^{-8} сыворотка, содержащая ВГВ, является более инфекционной, чем аналогичное разведение, содержащее вирус иммунодефицита человека.

Вирус гепатита В самый маленький из известных ДНК – содержащих вирусов, поражающих клетки печени, относится к семейству *Hepadnaviridae*, роду *Orthohepadnavirus*. Вирионы ВГВ диаметром 42–45 нм («полные» частицы Дейна) имеют наружную липопротеидную оболочку, внутреннюю оболочку и нуклеокапсид [16]. Наружная оболочка вируса представлена HBsAg, в структуру нуклеокапсида входят ДНК, фермент ДНК–полимераза, протеинкиназа, ядерный антиген (HBcoreAg) и его субъединица HBeAg, секретируемая в кровь. Антигены вируса и соответствующие им антитела являются маркерами различных стадий развития инфекционного процесса [32].

Геном ВГВ представлен неполной кольцевой ДНК (нпкДНК) длиной около 3200 нуклеотидов. Находящаяся в зрелой вирусной частице недостроенная плюс–цепь ДНК ВГВ имеет РНК–праймер на 5'–конце. Наружная минус–цепь (на 15,0–

45,0% длиннее внутренней плюс-цепи) на 5'-конце ковалентно связана с N-концевым доменом вирусной полимеразы (рисунок 1) [34].

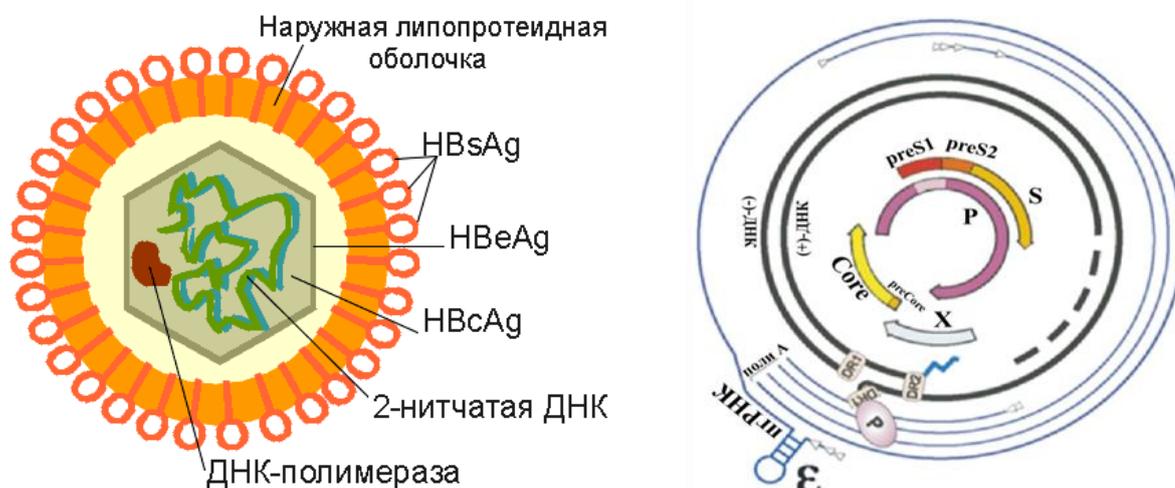


Рисунок 1 – Схема строения вириона и организации генома ВГВ
(заимствовано и адаптировано из интернет-ресурсов)

ДНК ВГВ содержит четыре частично перекрывающиеся открытые рамки считывания S, C, P, X, кодирующие поверхностный белок, мономер вирусного капсида, вирусную полимеразу и X-белок, соответственно [34, 103].

Ген S несёт информацию о HBsAg и включает в себя зоны pre-S1, pre-S2 и S, которые кодируют три белка, составляющих наружную оболочку вируса (S-малую, M-среднюю, L-большую). Информация об основном (малом) белке HBsAg кодируется S-геном. В синтезе среднего HBsAg задействован S-ген и его зона pre-S. Большая форма HBsAg кодирована всеми тремя участками S-гена – pre-S1, pre-S2, pre-S3. Область pre-S1 кодирует белок, прикрепляющийся к рецептору IgA на поверхности гепатоцитов, и способствует прикреплению и проникновению вирусной частицы в гепатоцит. Pre-S2-зона также несёт информацию о белке, необходимом для прикрепления вирусной частицы к мембране гепатоцита [23, 133].

Синтез HBsAg происходит в цитоплазме гепатоцитов, где его меньшая часть используется для сборки ВГВ, а остальная секретируется в межклеточное пространство и поступает в кровь. Антигенный комплекс HBsAg включает в себя несколько детерминант: общую детерминанту «а» (a1, a2, a3); две пары аллельных или субтипических детерминант «d» или «у» и «r» или «w» (w1–4) и дополнительные (минорные) детерминанты – х, f, t, n, g, k, q. Основной консервативной антигенной детерминантой, представленной на поверхности вириона является а–детерминантата. Она является мишенью нейтрализующих антител, вырабатываемых в результате перенесенной инфекции или вакцинации, а также антител, используемых в тест–системах ИФА. А–детерминантата локализуется между 122 и 137, а также 139 и 149 аминокислотными позициями S–гена HBsAg, формируя две конформационные петли, стабилизированные несколькими дисульфидными мостиками. Дополнительно выделяют взаимоисключающие субтипические детерминанты d/y и w/r, которые определяются аминокислотами, расположенными в 122 и 160 позициях белка, субдетерминанты а (w1/w2, w3 и w4) – аминокислотами в позициях 127, 134 и 159 [34, 84].

Сочетание антигенных детерминант HBsAg определяет его субтип. Выделено 10 основных субтипов антигена (ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, ayr, adr, adrq-, adrq+, adw2, adw4) и пять более редких (awr, adrw, adyr, adyw, adywr) [115].

Ген С состоит из двух зон (pre–Core и Core), кодирует белок нуклеокапсида и его антигены (HBcoreAg и HBeAg), влияющие на репликацию ДНК вируса [133]. Многочисленные факты, полученные при изучении гепатита В, позволили сделать вывод о связи HBeAg с возможным наличием в исследуемом материале самого вируса. Выявлены мутантные формы вируса гепатита В, при которых блокируется синтез HBeAg. При этом, несмотря на наличие анти–HBe в сыворотке крови, удается тестировать ДНК ВГВ. Предполагается, что у матерей, больных вирусным гепатитом В, HBeAg, проходя через плаценту, вызывает развитие иммунной толерантности, приводящей к развитию хронического гепатита [23, 103].

Pre-Core зона несет информацию о секреторной форме – HBeAg, которая подавляет иммунную элиминацию клеток, синтезирующих ВГВ, подтверждением чего служит обнаружение значительных концентраций HBeAg в сыворотках крови носителей ВГВ.

Ген Р кодирует фермент ДНК-зависимую ДНК-полимеразу, которая достраивает внутреннюю короткую позитивную цепь ДНК на матрице ДНК. Этот фермент также обладает активностью РНК-зависимой ДНК-полимеразы (ревертазы), которая необходима для достройки негативной цепи ДНК на матрице РНК транскрипта [139].

Ген Х кодирует белок, активирующий экспрессию всех вирусных генов, путем взаимодействия с последовательностью вирусной ДНК. Считают, что этот белок является регуляторным белком, усиливающим синтез вирусных белков. HBxAg играет особую роль в развитии первичной гепатоклеточной карциномы [23, 115].

ВГВ обладает мутационной изменчивостью, с чем могут быть связаны некоторые случаи ациклического течения заболевания. Мутанты играют важнейшую роль в существовании ВГВ, обеспечивая вирулентность вируса и катализируя переход к хронической форме заболевания [114, 115].

- Мутации в S-гене приводят к изменению антигенной структуры а-детерминанты, которая является основным эпитопом для вирус-нейтрализующих антител. Данная мутация позволяет вирусу уходить от иммунного ответа, в том числе индуцированного вакциной [103, 133].

- Мутации в зоне pre-S приводят к меньшему синтезу HBsAg, и, поэтому у инфицированных лиц, имеет место низкая концентрация HBsAg, не выявляемая обычными методами.

- Мутация pre-Core/Core-гена приводит к прекращению синтеза HBeAg и формированию латентной инфекции, при которой, в отсутствии сывороточных маркеров (кроме anti-HBcore) репликация ВГВ (ДНК в крови или ткани печени) выявляется только при использовании метода ПЦР.

- Мутации гена Р (полимеразы) связаны с формированием резистентности к терапии аналогами нуклеозидов и персистенцией вируса.

- Мутации гена X выявлены у больных с гепатоклеточной карциномой.

Следует отметить, что генотип ВГВ, вирусная нагрузка и специфические вирусные мутации, влияют на прогрессирование заболевания. Известно, что генотип ВГВ не только влияет на прогноз клинических исходов заболевания, но и отвечает за эффективность лечения противовирусными препаратами. Генетическая вариабельность генома ВГВ позволяет изменяться различным генотипам, субгенотипам и серотипам вследствие эволюции генома вируса, на который оказывают влияние многообразные селективные факторы [19, 20].

В настоящее время определены 10 различных географически распространенных генотипов ВГВ, обозначенных латинскими буквами от А до J. В нуклеотидной последовательности различных генотипов ВГВ отмечены различия не менее чем на 80,0% [19, 127]. Распределение генотипов варьирует в зависимости от регионов мира, что отражает их различное географическое происхождение, а также пути распространения в связи с миграцией населения:

- Генотип А широко распространен повсеместно, доминирует в северо-восточной Европе, Северной Америке и Африке;
- генотип В найден в Индонезии, Вьетнаме и Китае;
- генотип С превалирует в восточной Азии, Корее, Китае, Японии, Вьетнаме, Полинезии и Австралии;
- генотип D является пандемичным, но доминирует в Средиземноморской области, средней Азии и Индии;
- генотип E характерен для Африки;
- генотип F распространен среди аборигенов Америки и в Полинезии;
- генотип G - в США и Франции [120];
- генотип H - в центральной Америке [120, 121];
- генотип I – во Вьетнаме, Лаосе;
- генотип J – в Японии.

Доказано, что генотип С имеет самый высокий уровень репликации ДНК ВГВ (диапазон $2,2 \times 10^4$ – $1,1 \times 10^7$), характеризуется более тяжёлым течением инфекции

и низкой скоростью ответа на терапию по сравнению с генотипом В, а более лёгкое течение заболевания наблюдаются при генотипе D ВГВ [44, 124].

Таким образом, идентификация генотипа ВГВ имеет клиническую значимость, поскольку эта характеристика влияет не только на течение, исход заболевания, но и эффективность этиотропной терапии, что определяет важность молекулярно–генетического мониторинга циркуляции ВГВ на изучаемой территории.

2 Вирусный гепатит В у беременных

2.1 Эпидемиологические особенности гепатита В у беременных

В настоящее время серологические маркеры перенесённой или текущей гепатит В–инфекции присутствуют у 2 млрд. населения земного шара, у 350 млн. отмечается её хроническое течение [2, 15, 17], обуславливая высокий риск (в 5,0–40,0% случаев) развития тяжелых осложнений – цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [21, 40]. Следует отметить, что до 50,0% всех новых случаев заражения вирусом гепатита В обусловлено вертикальным механизмом передачи инфекции [10, 17].

Основной мерой профилактики гепатита В является проведение вакцинации населения, в соответствии с национальным календарем профилактических прививок. В 2021 году в Российской Федерации (РФ) было вакцинировано против гепатита В 2,29 млн человек (в 2020г. – 2,15млн), в том числе 1,43 млн детей. Общее число вакцинированных с начала программы иммунизации составило 109,59 млн человек. Охват своевременной вакцинацией против гепатита В детей в возрасте 12 месяцев ежегодно увеличивается и в 2021 году составил 96,9% (в 2020г. – 96,7%) [40].

Ежегодная плановая иммунизация населения, в соответствии с календарём профилактических прививок, и дополнительная иммунизация, проводимая в РФ в рамках Национального приоритетного проекта в сфере здравоохранения,

позволили значительно снизить заболеваемость как ОГВ, так и ХГВ [30, 40]. За последние 13 лет в РФ заболеваемость ОГВ снизилась в 11,1 раза (с 2,22⁰/₀₀₀₀ в 2010 г. до 0,2⁰/₀₀₀₀ в 2022 г.).

Наличие гепатита В у беременной отрицательно влияет на течение беременности. При этом, ранний токсикоз возникает у 35,0% женщин, гестоз – у 22,0%, преждевременными являются 38,0% родов. Следует отметить, что преждевременное прерывание беременности происходит в 3,5 раза чаще у беременных с репликативной формой гепатита, чем с интегративной [36, 37].

Факторами риска инфицирования ВГВ у женщин являются: применение инъекционных наркотиков, незащищенные половые контакты с партнером, инфицированным ВГВ, наличие в анамнезе заболеваний, передающихся половым путем.

Необходимо отметить, что распространенность HBsAg среди беременных несколько ниже, чем в общей популяции [101, 130]. Так, наличие HBsAg у беременных и в общей популяции в высокоэндемичных странах составляет 9,9% и 13,6%, в регионах со средней эндемичностью – 5,2% и 6,7%, соответственно [107].

Исследования сывороток крови беременных в странах с низкой эндемичностью показывают наличие HBsAg у 0,1–1,2% обследованных. В некоторых странах (Германия, Греция, Ирландия, Италия, Нидерланды и Словакия) распространенность ГВ-инфекции среди беременных выше (от 0,7% до 5,6%), что может быть связано с высокими миграционными потоками в указанные страны из эндемичных по ГВ территорий [74]. В России ГВ выявляется у 0,5% беременных [93].

Распространенность ГВ-инфекции среди беременных увеличивается с возрастом. Исследование, проведенное в Китае, показало, что среди беременных старше 30 лет HBsAg обнаруживается в 1,2 раза чаще, чем у беременных более молодого возраста [69]. Частота обнаружения анти-HBcore, являющегося маркером встречи с ВГВ, в 5–8 раз выше, чем частота выявления HBsAg у беременных. Так, в Иране частота обнаружения анти-HBcore и HBsAg составляют

3,4% и 0,7% [104], в Бразилии 7,4% и 0,9% [130], в Китае 29,7% и 5,5%, в России эти показатели составляют 2,3% и 0,5%, соответственно [30, 69].

2.2 Клинические особенности гепатита В у беременных

ГВ может протекать в форме острой и хронической инфекции [38]. Острая инфекция характеризуется циклическим поражением паренхимы печени с желтухой или без нее, которая у 95,0% больных заканчивается выздоровлением. У части беременных может развиваться тяжелая форма ОГВ, вплоть до развития острой печеночной недостаточности, с отеком мозга, коагулопатией и полиорганной недостаточностью. У остальных 5,0% формируется хронический ГВ, и, именно у этой группы больных, реализуется высокий риск развития ассоциированных с ВГВ осложнений, таких как цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома.

Острый гепатит В, особенно на поздних сроках беременности, может стать причиной преждевременных родов [98]. Кроме того, существует опасность возникновения послеродового кровотечения, преимущественно при нарушениях свертывания крови, вследствие развития острой печеночной недостаточности. ОГВ является ведущей причиной желтухи во время беременности, однако заболевание не ассоциировано с риском материнской смертности, а его клинические проявления мало отличаются от общепопуляционных [38, 60]. Тем не менее, в научных работах последних лет показано, что беременность можно расценивать как фактор, потенциально увеличивающий риск формирования хронического ГВ (до 14,0%) во время беременности. [29, 91].

Распространенность хронической ГВ–инфекции среди беременных варьирует в различных странах Европы от менее 0,1% в регионах Северо-Западной Европы до 1,0 – 4,0% в Южной части Европы, самые высокие показатели отмечаются на юге и востоке Центральной Азии (4,0% и более) [8, 142].

Клиническая симптоматика ХГВ представлена скудно и зачастую не получает должной диагностической интерпретации во время беременности.

Не следует также забывать о физиологических изменениях печени во время беременности, когда мобилизуются функциональные резервы печени для обезвреживания продуктов жизнедеятельности плода и обеспечения его пластическим материалом. Объем циркулирующей крови увеличивается на 40,0%, а содержание воды – на 20,0%, кроме того существенно увеличивается продукция многих гормонов, особенно эстрогенов и прогестерона, а отклонения многих показателей от нормы рассматриваются как повышение метаболической активности и адаптации организма [126].

При осмотре женщин с нормальным течением беременности можно обнаружить эритему ладоней и сосудистые звездочки, что, по-видимому, связано с повышением уровня эстрогенов, а в биохимическом анализе сыворотки крови в третьем триместре – умеренное повышение активности щелочной фосфатазы (а именно ее трансплацентарной фракции), уровня холестерина, триглицеридов, желчных кислот, α -фетопротеина. При этом уровни ГГТП, билирубина, аминотрансфераз в норме, а уровни альбумина, мочевины и мочевой кислоты снижены. Функциональные пробы печени нормализуются спустя 2 – 6 недель после родов. Гистологическое исследование печени при нормальной беременности не обнаруживает патологических изменений [5, 142].

К наиболее частым клиническим проявлениям ГВ-инфекции у беременных относят:

- астенический синдром (90,0 – 93,0%), который, как правило, расценивается как особенность течения беременности и не связывается с основным заболеванием;
- синдром диспепсии (40,0 – 50,0%);
- синдром гепатоспленомегалии (35,0 – 40,0%);
- повышение уровня АЛТ и билирубина (50,0 – 52,0%);
- мезенхимально-воспалительный синдром (32,0 – 36,0%);
- синдром холестаза (20,0 – 25,0%).

Однако, у части пациенток, несмотря на репликацию вируса, уровень АЛТ сыворотки крови может оставаться стабильно нормальным на протяжении всей беременности.

Внепеченочные проявления хронического гепатита могут быть представлены антифосфолипидным синдромом (АФС) (25,0%) и смешанной криоглобулинемией II типа (10,0%) [8, 96].

К признакам неблагоприятного прогноза течения беременности относят: наличие геморрагического и отечно–асцитического синдромов; повышение уровня общего билирубина более чем 200 мкмоль/л за счет непрямого; снижение активности АЛТ на фоне нарастания интоксикации и роста уровня билирубина; значительное снижение уровня общего белка, альбумино–глобулинового коэффициента ниже 1, альбумино–гамма–глобулинового коэффициента ниже 2,5; снижение протромбинового индекса ниже 50,0% и фибриногена [86, 146].

Наиболее частыми осложнениями течения беременности у пациенток с хроническими вирусными гепатитами являются:

- угроза прерывания беременности (до 75,0%, встречается в 2,5 раза чаще, чем у здоровых беременных);
- плацентарная недостаточность (внутриутробная задержка развития плода, маловодие, хроническая внутриутробная гипоксия плода, отслойка нормально расположенной плаценты (до 35,0%, встречается в 5 раз чаще, чем у здоровых беременных));
- самопроизвольные выкидыши (до 20,0%);
- анемия (до 20,0%, встречается в 2 раза чаще);
- антифосфолипидный синдром.

Обращает на себя внимание частота самопроизвольных аборт у беременных: при легком течении ГВ данный показатель составляет 7,7%, при среднетяжелом – 34,1%, при тяжелом – достигает 55,5% [130].

Антифосфолипидный синдром осложняет течение беременности вследствие действия антифосфолипидных антител на сосуды плаценты с развитием тромбозов и нарушением плацентарного кровотока. Такие больные представляют группу

двойного риска по невынашиванию беременности. В то же время лечение АФС в таких случаях имеет свои особенности. У беременных с хроническим вирусным гепатитом, в условиях развивающегося иммунодефицита, назначение глюкокортикоидов для лечения АФС противопоказано, так как приводит:

- к усилению репликации вируса;
- ухудшению течения АФС, ассоциированного с гепатитом В и С;
- нарастанию патологических изменений с прогрессированием гестационного процесса (преждевременное созревание плаценты, кальциноз, маловодие). В такой клинической ситуации препаратами выбора для лечения АФС у беременных с хроническим гепатитом являются антикоагулянты, которые стабилизируют гемостаз без отрицательного влияния на иммунную систему [29, 87].

Обострения ХВГ с проявлениями печеночной активности наблюдаются чаще в первой половине беременности или непосредственно после родов, так как повреждение печени при данном заболевании преимущественно иммуноопосредовано, во второй же половине беременности у женщин отмечается физиологический гиперкортицизм, снижающий активность процесса в печени. Существует мнение, что усугубить течение хронического гепатита у женщины может патологически протекающая беременность, которая приведет к выкидышу или преждевременным родам, что, в свою очередь, вызовет обострение заболевания. Активизация ВГВ у беременной представляет угрозу инфицирования плода [23].

2.3 Меры профилактики вирусного гепатита В

На сегодняшний день, с целью выявления носителей ВГВ и ВГС, рекомендуется проведение скрининга на наличие маркеров парентеральных вирусных гепатитов во время беременности. Опыт многих стран показал, что внедрение данной тактики привело к существенному снижению риска неонатального инфицирования [38]. Во многих странах мира отсутствует

последовательная политика в отношении обследования женщин на наличие маркеров ГВ во время беременности и для определения показаний для скрининга на маркёры ВГ медицинские работники придерживаются стратегии анализа факторов риска. Тем не менее, около 50,0% инфицированных беременных не выявляются при использовании данного подхода [8, 91].

В США и Новой Зеландии тестирование на HBsAg рекомендуется каждой беременной, независимо от предыдущего тестирования или наличия вакцинации в анамнезе [64, 100].

В России скрининг проводится в амбулаторных условиях дважды – в первом и третьем триместрах беременности путем определения HBsAg ВГВ и антител к ВГС [125, 143].

При оценке угрозы инфицирования ребенка ВГВ следует учитывать, что перинатальный путь – один из основных путей передачи инфекции, но риск заражения зависит от спектра маркеров вируса [106]. При наличии HBsAg и HBeAg риск возрастает до 80,0 – 90,0%, а риск развития хронической инфекции у инфицированных при рождении детей составляет около 90,0% [22]. При наличии HBsAg и отсутствии HBeAg риск инфицирования составляет 2,0 – 15,0%, с возможностью развития хронического или фульминантного гепатита [123].

Роль перинатального распространения вируса и уровень носительства существенно варьируют в различных географических зонах. Так, в странах Юго–Восточной Азии перинатальный путь инфицирования является основным, и более 50,0% носителей инфицированы уже при рождении [152].

Основным механизмом инфицирования во время родов считают попадание крови матери на поверхностные ссадины, конъюнктиву плода во время прохождения через родовые пути, заглатывание плодом околоплодных вод, материнско–плодовые инфузии через пупочную вену в результате разрыва мелких сосудов плаценты. Доказана инфекциозность вагинального секрета, амниотической жидкости, аспиратов желудочного содержимого новорожденных, пуповинной крови [95].

От матерей, инфицированных ВГВ и вирусом гепатита D (ВГD), заражение в перинатальном периоде возможно, однако роль передачи ВГD крайне мала, но в случае инфицирования заболевание протекает более тяжело. Поэтому ребенок, вакцинированный против гепатита В, будет защищен и от дельта-инфекции [148].

В настоящее время многие страны активно внедряют иммунопрофилактику вирусного гепатита В. Все дети, рожденные от матерей-носителей HBsAg, подлежат иммунопрофилактике, им показано введение иммуноглобулина против вируса гепатита В и вакцины против гепатита В. Вакцину обычно вводят внутримышечно в область бедра/плеча. Внутривенное введение эффективно, хотя титры образующихся при этом антител ниже, чем при внутримышечном введении. Первое введение вакцины должно проводиться в течение первых 12 часов после рождения, последующие введения – через 1, 2 и 12 месяцев. Доказано, что одновременное введение иммуноглобулина и вакцины против гепатита В обеспечивает профилактику передачи ВГВ с эффективностью до 95,0%. Однако, следует обратить внимание, что у детей, рожденных от матерей с очень высоким уровнем ДНК ВГВ в сыворотке (выше $8 \log 10$ МЕ/мл), эффективность данного профилактического мероприятия ниже [56, 113].

Опубликованные данные результатов вакцинации младенцев в Гамбии показали, что вакцинация позволила предотвратить гепатит В в 84,0% случаев и предупредить хроническое носительство у 94,0% детей. Длительное наблюдение вакцинированных в Сенегале детей продемонстрировало, что у 81,0% школьников которым была введена дополнительная доза вакцины, имелись анти-HBs.

Не следует также забывать о продолжительности защитного эффекта вакцинации. Длительность достигнутого иммунитета не установлена; возможно, протективный эффект сохраняется и после того, как концентрация анти-HBs снижается до подпорогового уровня и иммунная память обеспечивает длительную защиту [69, 125, 143].

Контроль уровня антител после вакцинации дает представление о продолжительности сохранения поствакцинального иммунитета.

В некоторых странах, где отмечается высокий уровень носительства HBeAg, разработана схема пассивной иммунопрофилактики внутриутробной инфекции с помощью иммуноглобулина, вводимого матери–носителнице HBeAg и HBsAg в III триместре трехкратно – за 3, 2 и 1 месяц до родов. Такая иммунопрофилактика является безопасной для плода и приводит к значительному снижению риска развития у него хронической ГВ–инфекции. Также представляют интерес сообщения о применении ламивудина в последнем триместре беременности у HBeAg–положительных больных хроническим гепатитом В с целью профилактики внутриутробного инфицирования плода [65, 96, 147].

3 Молекулярно – генетическая характеристика вируса гепатита С

Гепатит С – антропонозная вирусная инфекция с гемоконтактным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся первичной гепатотропностью, полиморфизмом клинических проявлений, длительным бессимптомным течением, высокой частотой хронизации с возможным переходом в цирроз и первичный рак печени.

По данным Всемирной организации здравоохранения число инфицированных вирусом гепатита С в мире составляет 170 млн человек, значительная часть из которых не знает об инфицированности [18]. Статистика распространенности вирусного гепатита С не имеет тенденции к снижению, несмотря на разработку эффективных лекарственных препаратов [11, 39].

Вирус гепатита С является оболочечным вирусом, содержащим РНК положительной полярности. По международной классификации ВГС относится к семейству Flaviviridae, роду Hepacivirus. Вирион ВГС имеет форму икосаэдра диаметром 45-65 нм [34, 138]. Вирус имеет липидно-белковую оболочку, которая сформирована липидами клетки–хозяина и поверхностными белками вируса (Е1 и Е2) [116]. Внутреннюю основу вируса составляет нуклеокапсид, который

сформирован капсидным (core) белком и содержит вирусную РНК. Размеры нуклеокапсида составляют 33–40 нм (рисунок 2).

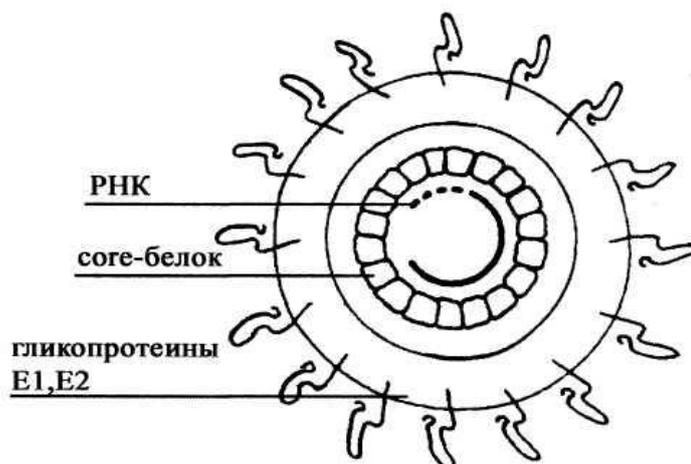


Рисунок 2 – Схема строения вириона вируса гепатита С
(заимствовано и адаптировано из интернет-ресурсов)

Геном представлен однонитевой линейной молекулой РНК позитивной полярности и содержит около 9500 нуклеотидов (рисунок 3). В геноме выделяют две зоны: кодирующая структурные белки расположена у 5'-области РНК, кодирующая неструктурные (функциональные) – у 3'-области. Одна открытая рамка считывания кодирует полипротеин длиной 3008–3037 аминокислотных остатков, который процессируется комбинацией вирусных протеиназ и протеиназ клетки-хозяина. На 5'- и 3'-концах генома вируса находятся нетранслируемый регион (5'- и 3'-NTR) [134].

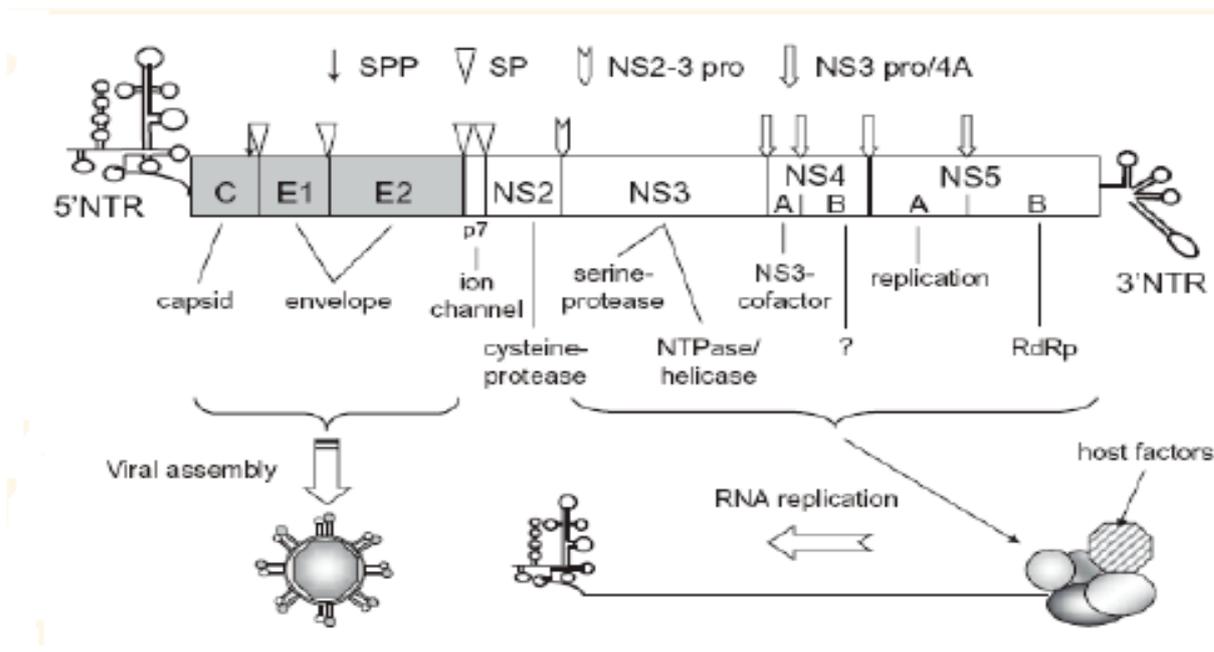


Рисунок 3 – Организация генома ВГС [134]

Протяженность 5'–NTR РНК ВГС составляет около 340 нуклеотидов. Функция этого участка заключается в инициации трансляции. Специфически связываясь с рибосомами (благодаря наличию внутреннего рибосомального сайта связывания (IRES)) и факторами трансляции клетки-хозяина, он направляет рибосому к иницирующему кодону (AUG) в позиции 342, после чего начинается синтез полипротеина [16,55]. В 3'–NTR–части РНК ВГС выделяют три отдела: первый – протяженностью в 28–42 нуклеотида, второй – содержащий поли-U-/поли-A-тракт, и третий – терминальный, высококонсервативный участок протяженностью в 98 нуклеотидов [134].

Все белки ВГС образуются в результате посттрансляционного процессинга полипротеина, образующегося в результате трансляции с единственной рамки считывания.

Участок РНК ВГС, примыкающий к 3'-концу 5'–NTR региона, протяженностью в 573 нуклеотида, кодирует белок, формирующий капсид вируса (C, или core) [55, 134]. Аминокислотная последовательность core–белка у всех генотипов ВГС высококонсервативна, благодаря чему, область core генома используется для генотипирования изолятов ВГС в лабораторной диагностике. Основной функцией

core-белка является формирование вирусного капсида, способного взаимодействовать с различными регуляторными белками клетки [50, 79].

Оболочечные белки E1 и E2 являются фрагментами полипротеина, которые расположены за сердцевиным (core) белком [80]. В данном регионе РНК ВГС наблюдается значительная генетическая изменчивость и содержится информация о белках оболочки вируса, участвующих в проникновении вируса в клетку, в развитии иммунитета и ускользании от иммунного ответа организма за счет отбора мутантов, способных уклоняться от действия нейтрализующих антител [16, 55]. Область генома, кодирующая гликопротеины E1 и E2, наиболее вариабельна. Мутации в данных участках генома способствуют формированию квазивидов и персистенции вируса [50].

Выделяют два гипервариабельных участка оболочечного белка E2 (HVR1 и HVR2), которые являются иммунодоминантными; антитела против них способны нейтрализовать проникновение вируса в клетку. Однако эти антитела специфичны лишь к одному или нескольким схожим вариантам вируса и не обеспечивают защиту организма от иных генетических вариантов ВГС [79].

В неструктурной зоне, расположенной ближе к 3'-концу РНК ВГС, выделяют участки NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A и NS5B. В отличие от других флавивирусов, в РНК ВГС отсутствует первая зона, кодирующая неструктурные белки (NS1), а к E2 – региону примыкает зона NS2 (рисунок 3). Большинство белков, кодированных неструктурными зонами РНК ВГС, необходимо для репликации вируса. Антитела, вырабатываемые на неструктурные белки, не обладают полноценными протективными свойствами в отношении ВГС вследствие его высокой генетической вариабельности [137].

NS2 протеин является трансмембранным белком, его основная биологическая функция – протеолитическое отделение сериновой протеазы ВГС от полипротеина [72]. Его С – конец смотрит в просвет цистерн эндоплазматического ретикулума, N-конец – в цитозоль. Этот белок является цинк-зависимой аутопротеазой, разрезающей NS2 и NS3 белки.

NS3 протеин выполняет несколько различных функций: является сериновой протеазой (амино–терминальная часть), отщепляя от полипротеина все остальные неструктурные белки (NS3/NS4A, NS4A/NS4B, NS4B/NS5A и NS5A/NS5B); обладает хеликазной и нуклеотидтрифосфатазной активностью [16, 55]. При репликации вируса NS3 белок связывается с поли–U последовательностью на 3'–конце вирусного генома своим РНК–связывающим доменом, затем происходит раскручивание двунитевой РНК с одновременным гидролизом дезоксирибонуклеотидтрифосфатов другим доменом NS3 [134].

В NS4 регионе выделяют две зоны – NS4A и NS4B, которые кодируют два гидрофобных белка. NS4A протеин является ко-фактором для NS3 протеазы, образуя с NS3 белком единый комплекс, и, выполняя функцию якоря, удерживающего на мембране ядра клетки репликативный комплекс ВГС [55]. NS4A также необходим для гиперфосфорилирования NS5A протеина [16]. Главной функцией белка NS4B является формирование специальной мембранно-ассоциированной платформы для репликативного комплекса ВГС. Он вовлечен в репликацию РНК, сборку вируса и его выход из клетки [149].

NS5 регион полипротеина построен из двух больших белков — NS5A и NS5B, которые освобождаются из полипротеина с помощью NS3-NS4A протеазного комплекса [16, 23]. Белок NS5A выполняет роль ключевого регулятора репликации и транскрипции генома ВГС [61, 135]. NS5A связывается с РНК ВГС и вирусной полимеразой (NS5B), тем самым способствуя образованию репликативного комплекса. Белок NS5B является РНК–зависимой РНК–полимеразой, осуществляющей синтез вирусных РНК. NS5B представляет собой консервативный белок, который инициирует синтез комплементарной негативной цепи РНК, а затем синтезирует положительную цепь РНК с использованием синтезированных негативных цепей РНК в качестве матрицы [68].

ВГС характеризуется высокой генетической гетерогенностью, которая обусловлена наличием "гипервариабельных участков" в геноме. Увеличенная частота мутаций в 5'–НТР–core, E2 и NS5 регионах генома объясняет длительную

персистенцию и ускользание вируса от первичного иммунного ответа, определяет чувствительность к интерферону, ведет к развитию лекарственной устойчивости.

Высокая изменчивость ВГС лежит в основе длительного, возможно пожизненного, сохранения вируса в организме. Высокая изменчивость РНК ВГС определяется появлением точечных мутаций, вставок и делеций, возникающих при репликации вируса. Другой механизм, обеспечивающий изменчивость генома вируса – рекомбинация между разными генотипами ВГС [23].

В настоящее время выделяют 8 генотипов, более 90 субтипов и множество квазивидов [129]. Внутри каждого генотипа выделяют отдельные субтипы, отличающиеся друг от друга на 15,0–25,0% по нуклеотидной последовательности полноразмерных геномов [50].

Такая гетерогенность создает условия для формирования латентно протекающих хронических форм ГС, из-за невозможности иммунной системы хозяина распознать весьма существенную вариабельность вируса. Субтипы ВГС имеют эпидемиологическое значение: они связаны с характером распространения вируса и инфицированием лиц из определенных групп риска [94].

Наиболее распространен в мире генотип 1, на долю которого приходится 46,0% случаев инфицирования ВГС, на генотип 2 – 13,0%, генотип 3 – 22,0%, генотип 4 – 13,0%, генотип 5 – 1,0% и генотип 6 – 2,0% [92].

- Генотип 1 ВГС распространен по всему миру, чаще встречается в Северной Америке и Европе.
- Генотип 2 ВГС имеет высокую распространенность в Центральной и Западной Африке.
- Генотип 3 ВГС циркулирует преимущественно на Дальнем Востоке и Индии. Генотип 4 ВГС, в основном, встречается в Египте и странах Африки, южнее Сахары.
- Генотип 5 ВГС – в Южной Африке.
- Генотип 6 ВГС – в Южном Китае и Юго-Восточной Азии [20].

- В России чаще циркулирует 1в (до 75,0%) и 3а (до 22,5%) генотипы ВГС.

4 Вирусный гепатит С у беременных

4.1 Эпидемиологические особенности гепатита С у беременных

Гепатит С является ведущей причиной хронической патологии печени и вносит основной вклад в показатели смертности от неблагоприятных исходов болезни [39].

По распространенности вирусного гепатита С в мире лидирует Египет, где инфицировано около 13,0% населения. Частота обнаружения маркёров ГС в Грузии составляет 6,7%, во Вьетнаме – 5,0%, в Индии и Индонезии – 3,8%, в Китае и Кении – 2,8% [53], в России инфицировано до 3,0 – 7,0% населения [40].

Примерно 80,0% инфицированных ВГС – люди репродуктивного возраста (20–40 лет). Показатель распространенности гепатита С среди беременных в европейских странах и США варьирует от 0,9 до 3,6%, а частота выявления РНК ВГС у беременных составляет 1,2-4,5%, в зависимости от региона проживания [11, 41, 71, 88].

Основными факторами риска инфицирования ВГС у женщин являются: применение внутривенных наркотиков, переливание крови в анамнезе, множественные медицинские манипуляции (хирургические вмешательства, стоматологические, гинекологические, косметологические процедуры), наличие маркёров инфицирования ВГВ или ВИЧ, немедицинские манипуляции с повреждением кожных покровов (маникюр, педикюр, татуировки, пирсинг), инфицирование половым путем [24, 48, 53]. В отсутствии специфических методов профилактики ГС передача вируса от инфицированной матери ребенку приобретает все большее значение и является основной причиной хронического гепатита С у детей [23].

Согласно имеющимся исследованиям, к факторам риска перинатального инфицирования плода относят первую беременность, потребление инъекционных

наркотиков, два и более эпизода острой респираторной инфекции в период беременности, травма шейки матки в родах, компенсаторно–приспособительные реакции плаценты, уровень прямого билирубина выше 5,4 мкмоль/л на сроке гестации 27–37 недель, вирусная нагрузка вируса гепатита С более 1200000 МЕ/мл на сроке 37 недель и более [73, 122].

Важно отметить, что риск трансплацентарного и интранатального инфицирования увеличивается при сочетанном инфицировании матери ВГС и ВИЧ, что объясняется повышением вирусной нагрузки и иммуносупрессией, спровоцированной ВИЧ.

Для максимального сокращения риска инфицирования вертикальным путем следует предотвращать безводный промежуток более 6 часов: использование инвазивного фетального мониторинга и эпизиотомии назначается строго по показаниям, для предотвращения контакта крови матери и ребенка. Так как большая часть случаев инфицирования обусловлена трансплацентарным путем передачи вируса в сроки до 34 недели гестации, проведение родоразрешения путем кесарева сечения не является эффективной мерой профилактики инфицирования плода. Нет данных о разнящихся показателях инфицирования плода при ведении родов через естественные родовые пути и родоразрешении путем кесарева сечения [11, 87].

Риск инфицирования новорожденного при грудном вскармливании минимален. Это объясняется тем, что концентрация вируса гепатита С в грудном молоке в 100 раз ниже его концентрации в крови, и наличием липаз грудного молока, обладающих противовирусной активностью. Грудное вскармливание новорожденного матерью с гепатитом С не запрещено, исключение составляют инфицированные женщины с травмами сосков (что создает контакт новорожденного с инфицированной кровью матери) [62].

4.2 Клинические особенности гепатита С у беременных

Вирусный гепатит С у большинства женщин репродуктивного возраста характеризуется клинически бессимптомным и биохимически неактивным течением, треть выявленных случаев заболевания диагностируются в период беременности или родов [76].

Острый вирусный гепатит во время беременности требует дифференциальной диагностики заболеваний печени, характерных только для беременности, в частности HELLP–синдрома, внутripеченочного холестаза и острого жирового гепатоза беременных [57, 99]. В большинстве случаев острая фаза остается нераспознанной, так как только в 20,0% случаев отмечается желтуха, а другие проявления являются неспецифическими. В результате, процесс переходит в латентную фазу с многолетним персистенцированием вируса. Фаза реактивации соответствует манифестации клинических проявлений ГС с дальнейшим развитием хронического гепатита и его осложнений [41, 43, 113].

Без терапии у 15,0 – 45,0% больных в течение 6 месяцев происходит спонтанное выздоровление, а у остальных заболевание переходит в хроническую форму [18, 75].

У женщин с хронической ГС–инфекцией беременность чаще всего протекает без осложнений, более того, нередко беременность уменьшает ВГС–опосредованное повреждение печени [39, 90].

В ряде исследований показано, что течение и исходы беременности зависят от степени тяжести поражения печени. Наличие признаков высокой активности печеночного процесса, а также стадии цирроза печени увеличивает частоту невынашивания беременности и гипотрофии плода [23].

Существуют противоречивые данные о динамике концентрации РНК вируса в крови в разные сроки гестации. Ряд исследований выявил повышение концентрации РНК ВГС с увеличением срока гестации, другие исследования подобной зависимости не зарегистрировали. Сочетанное повышение концентрации РНК ВГС и снижение концентрации АЛТ в сыворотке крови объясняется

иммуносупрессией в период беременности. Кроме того, в период гестации отмечено снижение прогрессирующего гепатоцеллюлярного повреждения и интенсивности фиброза печени [82, 97].

Инфицирование плода вирусом гепатита С происходит трансплацентарно или интранатально. Ведущая роль принадлежит трансплацентарному пути передачи. Большая часть трансплацентарного инфицирования происходит до 34 недели гестации (преимущественно в III триместре на сроке 24,9 – 36,1 недель), в меньшей степени передача вируса происходит в более поздние сроки беременности [30].

Наибольший риск вертикальной передачи ВГС во время беременности и родов ассоциирован как минимум с двумя обстоятельствами: высокой вирусной нагрузкой (25,0 – 40,0% (хотя уровень виремии, который предсказал бы инфицирование ребенка, не может быть в подобных случаях определен) и патологией плаценты (отслойка плаценты, фетоплацентарная недостаточность). При морфологическом изучении плаценты отмечаются явления плацентита вирусной этиологии. О высокой вероятности внутриутробного инфицирования плода свидетельствует показанное в ряде работ обнаружение РНК ВГС в сыворотке крови новорожденных в первые часы после рождения, в том числе с высокой степенью гомологии изолятов ВГС, полученных от матери и ребенка [60, 82].

Обнаруживаемая у детей меньшая, чем у матерей, степень гетерогенности ВГС позволяет предположить, что ребенку передается лишь небольшая, обладающая большей контагиозностью, субпопуляция ВГС. Высказана гипотеза, что материнские антитела к ВГС могут предотвращать инфицирование ребенка, снижая количество инфицирующих частиц. Преждевременный разрыв плодного пузыря и длительный безводный промежуток могут увеличить риск интранатального инфицирования, поэтому безводный промежуток должен быть сокращен. Степень риска инфицирования возрастает в 3 – 5 раз при наличии у матери сопутствующей ВИЧ-инфекции. Нет данных о корреляции риска инфицирования ребенка ВГС в зависимости от генотипа, а также от наличия или отсутствия клинико-лабораторных проявлений хронического гепатита у матери [47, 97].

Наличие хронического гепатита С у беременной ассоциировано с осложненным течением гестационного периода, периода родов и перинатального периода. Инфицированность ВГС беременной становится причиной осложнений течения гестационного периода, таких как преэклампсия, угроза прерывания беременности, преждевременных родов, фетоплацентарная недостаточность, анемия, обострение хронических заболеваний. Отмечается более высокая частота развития гестационного сахарного диабета [83]. У беременных с хроническим гепатитом С отмечается повышенный риск развития внутрипеченочного холестаза (в 20 раз выше, чем у беременных без ХГС), что ассоциировано с высоким риском развития гипотрофии плода и его гибели [71, 89].

Также у беременных с ХГС повышен риск развития осложнений периода родов: преждевременное излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности, патология прикрепления и отделения плаценты, кровотечения в раннем и позднем послеродовом периоде. Важно отметить, что на плод также оказывается неблагоприятное воздействие, проявляющееся в виде внутриутробной гипоксии, недоношенности, задержке внутриутробного развития [80].

По шкале Апгар оценка новорожденного, родившегося от матери с вирусным гепатитом С, свидетельствует об асфиксии среднетяжелой или тяжелой степени. Отмечается склонность к патологической убыли массы тела и медленному набору массы, длительной транзиторной желтухе. В постнатальном периоде у новорожденных, рожденных от матерей с вирусным гепатитом С, отмечаются нарушения постнатальной адаптации, острый респираторный дистресс – синдром, нарушения неврологического статуса, характерны повышенная нервно–рефлекторная возбудимость, синдром угнетения, гипертензионный синдром, синдром вегетовисцеральных дисфункций, наличие внутриутробной инфекции, что проявляется в виде снижения двигательной активности, мышечной гипотонии, гипорефлексии, патологической кривой набора массы тела, дыхательной недостаточностью, снижением активности сосания, срыгиванием [81, 88].

Важно отметить, что дети, родившиеся от матерей, инфицированных вирусом гепатита С, не имеющие явных клинических проявлений патологии, все же

нуждаются в длительном последующем наблюдении для своевременного выявления и коррекции возникших нарушений [146].

Для решения вопроса о возможном инфицировании вирусным гепатитом ребенка, рожденного от матери с вирусным гепатитом, необходимо лабораторное исследование крови на наличие антител и РНК ВГС в возрасте 1, 4 и 6 месяцев, а при необходимости до 12–15 месяцев, так как до этого возраста у ребенка могут обнаруживаться материнские антитела, проникающие через плаценту. У неинфицированных детей антитела исчезают в течение первого года жизни, хотя в редких случаях они могут обнаруживаться и до 1,5 лет. При обследовании ребенка, как правило, повышены сывороточные трансаминазы. Генотип вируса будет одинаковым у матери и ребенка. Описаны наблюдения транзиторной виремии у новорожденных. В частности, в проведенном в Израиле исследовании у 5 из 23 (22,0%) новорожденных от инфицированных ВГС матерей РНК была обнаружена в сыворотке крови на вторые сутки после рождения, но во всех случаях виремия перестала определяться в 6–месячном возрасте с последующим исчезновением антител [35, 81]. Возможность влияния материнских антител на транзиторность инфицирования и элиминацию ГС у новорожденных требует дальнейшего изучения.

4.3 Меры профилактики вирусного гепатита С

Учитывая отсутствие специфической иммунопрофилактики перинатального инфицирования ГС, а также успехи, достигнутые в лечении ГС–инфекции, молодые женщины, имеющие гепатит С в анамнезе и желающие исключить риск инфицирования ребенка, должны пройти курс противовирусной терапии, до предполагаемой беременности. Противовирусное лечение ГС в период беременности проводится строго по клиническим показаниям. Терапия вирусного гепатита С, как правило, проводится интерфероном, рибавирином (обладает тератогенным действием) в комбинации с пегилированными интерферонами

(обладают тератогенным эффектом, негативно влияют на ЦНС, потенциально увеличивают риск развития послеродовой депрессии), противовирусными препаратами [41, 85, 110].

Беременные с вирусным гепатитом С относятся к группе высокого риска по материнской и перинатальной смертности, что предполагает необходимость проведения прегравидарной подготовки, комплексного обследования женщин при наличии факторов риска с целью раннего выявления гепатита С, адекватной и своевременной терапии инфекционного процесса, прогнозирования и предупреждения возможных осложнений гестационного периода и периода родов [71].

Важно отметить, что оптимальной мерой предупреждения передачи ВГС плоду вертикальным путем является терапия гепатита С до наступления беременности. После завершения лечения в течение 6 месяцев рекомендовано воздержаться от наступления беременности. Данная рекомендация обусловлена накоплением противовирусных препаратов в организме матери и отца (в случае его противовирусной терапии против гепатита С) и их тератогенным действием [60, 111, 150].

В Российской Федерации, в соответствии с СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» от 28.01.2021, показано проведение скрининга на наличие маркеров гепатита С во время беременности (определение антител к ВГС в первом и третьем триместрах), эта мера позволяет выявлять недиагностированные случаи гепатита С, особенно у лиц из групп риска, но не исключает возможности последующего инфицирования. В случае если при скрининговом обследовании в первом триместре беременности анти-ВГС выявлены впервые в жизни, но РНК ВГС не обнаружена, то следующее обследование на наличие указанных маркеров инфицирования ВГС проводится в третьем триместре беременности. Если при повторном обследовании женщины в третьем триместре беременности также выявляются анти-ВГС при отсутствии РНК ВГС, указанный случай в дальнейшем не считается подозрительным на ГС. Для установления возможных причин положительного результата (реконвалесцент

ОГС или ложноположительный результат) дополнительное обследование на анти-ВГС проводится через 6 месяцев после родов [11, 47, 71].

Беременные с подтвержденным диагнозом ОГС или ХГС подлежат госпитализации по клиническим показаниям в специализированные отделения (палаты) акушерских стационаров или перинатальные центры. Прием родов проводят в специально выделенном родильном зале, в дальнейшем мать с ребенком находятся в отдельной палате/боксе до выписки. При необходимости оперативного вмешательства используют операционную обсервационного отделения. В случае наличия ГС у беременной проведение естественных родов не запрещается [60, 85].

Так как инфицирование женщин, с гепатитом С в анамнезе, гепатитами А и В может усугубить гепатоцеллюлярное повреждение, показана вакцинация против ГА и ГВ на этапе прегравидарной подготовки, а при необходимости и в период беременности. Ведение гестационного периода у женщины с гепатитом С подразумевает ограничение факторов, оказывающих неблагоприятное воздействие на печень (отказ от употребления алкоголя, коррекция применяемых доз медикаментозных препаратов и т.д.) [73, 89, 113].

Заключение

Проблемой вертикальной передачи вирусов гепатитов В и С является не только сам факт инфицирования, но и более высокая вероятность формирования хронических форм инфекции у детей, быстрым развитием патологии печени и внепеченочных проявлений вирусных гепатитов.

Неравномерность и региональные особенности эпидемических процессов ГВ и ГС на различных территориях РФ актуализируют необходимость изучения распространённости маркёров данных инфекций среди различных социальных групп населения, в том числе среди беременных.

Вирусные гепатиты В и С способны оказывать неблагоприятное влияние на течение гестационного периода, родов, неонатального периода, провоцируя следующие осложнения: угрозу прерывания беременности, преэклампсию, фетоплацентарную недостаточность, которая ведет к хронической гипоксии плода, задержке внутриутробного развития, а в раннем неонатальном периоде развитию церебральной ишемии, асфиксии, нарушению течения адаптационных реакций новорожденного, нарушению неврологического статуса новорожденного. Все вышеуказанное доказывает, что проблема течения беременности на фоне вирусного гепатита имеет не только важное медицинское, но и социальное значение. Тератогенное действие препаратов, используемых в терапии вирусных гепатитов В и С, и отсутствие безопасных к применению в период беременности препаратов подчеркивает необходимость прегравидарной подготовки для исключения или минимизации риска возникновения осложнений течения гравидарного периода, родов, неблагоприятных перинатальных исходов.

Список использованной литературы

1. Абдурахманова А. Т. Частота и факторы риска инфицирования вирусом гепатита С / А. Т. Абдурахманова, Т. Х. Хашаева, Ш. А. Ахмедова // Материалы 5го российского научного форума охрана здоровья матери и ребенка. – 2003. – С. 3.
2. Акимкин В.Г., Семененко Т.А., Никитина Г.Ю. Эпидемиология гепатитов В и С в лечебно-профилактических учреждениях. – М.: ООО Издательский дом «Бионика», 2013. – 216 с.
3. Барамзина С.В. Хроническая HCV-инфекция: эпидемическая и эпидемиологическая характеристика заболевания в разных возрастных группах за 14-летний период наблюдения // Медицинский альманах.- 2014.- № 1 (31). - С. 34-37.
4. Бахшиян Т. Р. Вирусный гепатит С и беременность / Т. Р. Бахшиян, А. А. Гарибян, И. В. Ревар // Актуальные вопросы акушерского стационара: материалы юбилейной науч.– Тольятти, 2009. – С. 38 – 45.
5. Белопольская М.А., Воронина О.И. Беременность и вирусный гепатит В // Вестник РУДН. Серия: Медицина. – 2012. - №5. - С. 465-475.
6. Белопольская, М.А. Вертикальная передача гепатита В: опасности реальные и мнимые / М.А. Белопольская // Журнал инфектологии. – 2015. – Т. 7, № 1. – С. 18-25.
7. Белопольская М.А., Аврутин В.Ю., Останкова Ю.В. и др. Распространенность и генетические варианты вирусного гепатита В у беременных женщин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. -2017. - № 9(4). - С. 55-64.
8. Белопольская М.А., Аврутин В.Ю., Рукояткина Е.А. и др. Хронические гепатиты В и С у женщин: особенности течения беременности, родов и морфологические характеристики плаценты // Архивъ внутренней медицины.- 2018.- №1 (39). – С. 22-28.

9. Богомолов П. О., Мациевич М. В., Воронкова Н. В. и др. Ведение беременных с хронической HBV-инфекцией // Инфекционные болезни. – 2013. – Т. 11. – № 3. – С. 72–77.
10. Богомолов П.О., Мациевич М.В., Кокина К.Ю. и др. Хронический гепатит В у беременных: тактика назначения противовирусной терапии//Альманах клинической медицины. - 2015. - №40.- С.126-131.
11. Брагина Т.В., Петров Ю.А., Спириденко Г.Ю. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин с вирусным гепатитом С // Медико-фармацевтический журнал «Пульс». – 2021. - С. 14-20.
12. Брико Н.И. Иммунопрофилактика инфекционных болезней в РФ: состояние и перспективы совершенствования / Н.И. Брико, И.В. Фельдблюм // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2017. - №2 (93). - С. 4-9.
13. Ведение беременных с хронической HBV-инфекцией / П.О. Богомолов, М.В. Мациевич, Н.В. Воронкова и др. // Инфекционные болезни. – 2013. – № 3. – С.72-77.
14. Вирусные гепатиты в Российской Федерации, 10 выпуск. Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. – СПб: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2016. – 152 с.
15. Вирусные гепатиты в Российской Федерации, 11 выпуск. Под ред. В.И. Покровского, А.А. Тотоляна. – СПб: ФБУН НИИЭМ имени Пастера, 2018. – 112 с.
16. Вирусные гепатиты: учебное пособие. / А.В. Гаврилов, Н.А. Марунич, Р.С. Матеишен, А.В. Зотова.- Благовещенск, 2018. – 76 с.
17. Всемирная организация здравоохранения. Гепатит В [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения // Информационный бюллетень. – 2021.– URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>

18. Всемирная организация здравоохранения. Гепатит С [Электронный ресурс] / Всемирная организация здравоохранения // Информационный бюллетень. – 2022.– URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
19. Герасимова В. В., Левакова И.А., Бичурина М.А. и др. Молекулярно-эпидемиологические особенности вирусного гепатита В // Инфекция и иммунитет. – 2015. – Т. 5, № 4. – С. 297–302.
20. Герасимова В.В. Молекулярно-эпидемиологическая характеристика вирусов гепатитов В и С в Республике Саха (Якутия): дис. ... канд. мед. наук: 03.02.02/ Герасимова Вилена Васильевна; науч. рук. Мукомолов С.Л. – СПб, 2016. – 142с.
21. Глобальные стратегии сектора здравоохранения по ВИЧ, вирусному гепатиту и инфекциям, передаваемым половым путем, на 2022–2030 гг. – Женева: ВОЗ, 2022. – URL: <https://www.who.int/ru/activities/preventing-noncommunicable-diseases/9789240053779>
22. Голубева М.В., Барычева Л.Ю., Погорелова Л.В. Врожденные гепатиты В и С у детей // Медицинский вестник северного Кавказа. – 2009. - №2. – С. 94-101.
23. Демиденко Т.П. Вирусные гепатиты (пособие для врачей) / Т.П. Демиденко, В.А. Неверов, Ю.В. Лобзин. – СПб.,2011.-229 с.
24. Долгушина Н.В. Вирусные инфекции у беременных. Руководство для врачей / Н.В. Долгушина , Л.Д. Макацария. - Москва, 2004. - 144 с.
25. Ершова, О. Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С, активность естественных путей передачи, совершенствование профилактики этой инфекции: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.30 / Ершова Ольга Николаевна. – М., 2006. – 47 с.
26. Камилова С.К. Эпидемиологическая характеристика и перинатальные исходы у беременных с вирусными гепатитами В и С // Вестник Авиценны.- 2012.- №3 (52). – С. 89-92.

27. Камилова С.К., Абдурахманова Ф.М., Рафиева З.Х. и др. Современные представления о хронических вирусных гепатитах В и С у беременных (обзор литературы) // Вестник Педагогического университета. - №2(57). – 2014. – С. 146-151.
28. Клинические рекомендации «Острый гепатит В (ОГВ) у детей». Утверждены Минздравом РФ 25.01.2022г.
29. Кляритская И.Л., Цапак Т.А., Григоренко Е.И. и др. Особенности течения и подходов к ведению вирусных гепатитов во время беременности (часть 1)// Крымский терапевтический журнал. – 2021. - №4. – С. 15-24.
30. Ковалёва Т.А. Хронические вирусные гепатиты В и С в период беременности: клинико-эпидемиологические, психосоциальные, патогенетические аспекты: дис. ... д-р мед.наук: 14.01.09/ Ковалёва Татьяна Александровна; науч. конс. Чуйкова К.И., Куприянова И.Е. – Томск, 2016. – 326 с.
31. Косаговская, И.И. Медико-социальные аспекты вирусных гепатитов с парентеральным путем передачи / И.И. Косаговская, Е.В. Волчкова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2013. - № 1. – С. 28-39.
32. Кузнецов Н.И. Вирусный гепатит В // Российский семейный врач. - 2012. - №4. - 13-18с.
33. Кузьмин, В. Н., Муха А. Н., Серобян А. Г. Тактика ведения беременности у женщин-носительниц HVB // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. – 2002. – Т. 12. – С. 8–14.
34. Кюрегян К.К. Молекулярно-биологические основы контроля вирусных гепатитов /К.К. Кюгерян, М.И. Михайлов. — М., 2013.- 336 с.
35. Лобачевская, О. С. Влияние парентеральных вирусных гепатитов на течение беременности и исход родов / О. С. Лобачевская, С. Н. Царева, Н. В. Царева // Медицинский журнал. – 2016. – № 1(55). – С. 127-130.

36. Мирзакаримова Д.Б., Каюмова А.М. Перинатальные вирусные гепатиты, оптимизация системы врачебной помощи беременным женщинам // Re-health journal. - 2020. - №2. - С. 17-19.
37. Михайлов М. И., Дадашева А.Э., Тагизаде Р.К., Мамедов М.К. Показатели врождённого иммунитета у лиц из групп с высоким риском парентерального инфицирования вирусами гепатитов В и С // Медицинские новости. – 2011. - №5. - С. 13-17.
38. Мозес К.Б., Мозес В.Г., Захаров И.С. и др. Гепатит В и беременность: современные подходы к скринингу и профилактике вертикальной передачи инфекции// МиД. -2019. - №3. – С. 10-17.
39. Мозес К.Б., Мозес В.Г., Захаров И.С. и др. Гепатит С при беременности – современные подходы к скринингу, лечению и профилактике осложнений// МиД. – 2019. - №3 – С.4-9.
40. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. – 340 с.
41. Палиева Н.В., Петров Ю.А., Боташева Т.Л., Друккер Н.А. Вирус гепатита С и беременность: новые возможности управления (обзор литературы) // Инфекционные болезни. - №4. – 2021. – С. 59-64.
42. Пестрикова Т. Ю. Особенности течения и исходы беременности у женщин с вирусными гепатитами В и С / Т. Ю. Пестрикова, Н. А. Косенко // Акушерство и гинекология. – 2006. – С. 30 – 32.
43. Перевертень Л.Ю., Матюшкина Л.С., Рачкова Е.С. Клинико-лабораторная характеристика хронических вирусных гепатитов у беременных // Современные наукоемкие технологии. – 2014. - №1. – С.66-70.
44. Прийма Е.Н. Влияние этиотропной терапии и молекулярной гетерогенности вируса на клиническое течение острого вирусного гепатита

- В: дис. ...канд. мед.наук: 14.01.09/ Прийма Екатерина Николаевна;
науч.рук. Эсауленко Е.В. - Санкт-Петербург, 2019.- 115с.
45. Романова Е.И., Красавцев Е.Л. Врожденный гепатит В: эффективность профилактики вертикальной передачи // Актуальные вопросы патологии детского возраста. – Гомель, 2020. – С.139-140.
 46. Рациональная фармакотерапия инфекционных болезней детского возраста: руководство для практических врачей / под ред. М.Г. Романцова, Т.В. Сологуб, Ф.И. Ершова. – М., 2009. – 664с.
 47. СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней» от 28.01.2021, № 4.
 48. Семенюк А.К., Фомина М.П. Ведение беременности, родов и послеродового периода при гепатите С // Охрана материнства и детства. – 2011. - №2(18). – С. 74-76.
 49. Сидоренко, В. Н., Шостак В. А., Яговдик-Тележная Е. Н. и др.. Патология печени у беременных: Учебно-метод. пособие. – Минск: БГМУ, 2011. – 108с.
 50. Соболева Н.В. Распространенность вируса гепатита С среди условно здорового населения Российской Федерации: дис. ... канд. биол. наук: 03.02.02/ Соболева Наталья Васильевна; науч.рук. Кюрегян К.К. – М., 2020. – 120с.
 51. Учайкин, В.Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей: монография / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, Т.В. Чередниченко. – М.: Новая волна, 2003. – 432 с.
 52. Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных / К. Фризе, В. Кахель. - М.: Медицина, 2003. – 424с.
 53. Хаматова А.А., Мазус А.И., Мазанкова Л.Н. и др. Распространенность ко-инфекции ВИЧ/ВГС у беременных. Факторы риска перинатальной передачи ВИЧ/ВГС // Инфекционные болезни. – 2022.- №1 – С. 91-98.

54. Цапьяк Т.А., Кляритская И.Л., Григоренко Е.И. и др. Особенности взглядов и подходов к ведению вирусных гепатитов во время беременности (часть 2) // Крымский терапевтический журнал. - №2. – 2022. – С.20-26.
55. Шахгильдян И.В., Михайлов М.И., Онищенко Г.Г. Парентеральные вирусные гепатиты (эпидемиология, диагностика, профилактика). - М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2003. - 384 с.
56. Эргашбаева Д.А. Современные аспекты диагностики, лечения и прогноза течения гепатитов у детей раннего возраста // Экономика и социум.- 2021. - №1(80) ч.2. - 793-798с.
57. Якимова А.В., Мухамедшина В.Р., Кучеренко С.Г. Вирусный гепатит С при беременности: распространенность, влияние на перинатальные исходы, тактика ведения пациентов (обзор литературы) // Consilium medicum. - №7. – 2022. – С. 477-480.
58. Ades A.E., Gordon F., Scott K., Collins I.J., et al. Spontaneous Clearance of Vertically Acquired Hepatitis C Infection: Implications for Testing and Treatment // Clin Infect Dis. – 2023. - 76(5). – P.913-991.
59. Almeida P. H., Matielo, C. E. L., Curvelo, L. A., et al. Update on the management and treatment of viral hepatitis // World journal of gastroenterology. – 2021. - 27(23). – P.3249–3261.
60. Altınbas S., Holmes J.A., Altınbas A. Hepatitis C Virus Infection in Pregnancy: An Update // Gastroenterol Nurs. – 2020. - 43(1). – P.12-21.
61. Appleby T.C., Perry J.K., Murakami E., et al. Viral replication. Structural basis for RNA replication by the hepatitis C virus polymerase // Science. – 2015. - 347(6223). - P. 771-775.
62. Aspinall E. J., Hawkins G., Fraser A., et al. Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review // Occupational medicine (Oxford, England). - 2011. - 61(8). P.531–540. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqr136>

63. Benova L., Mohamoud Y.A., Calvert C., Abu- Raddad L.J. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis // *Clin. Infect. Dis.* - 2014. - Vol. 59. - P. 765-773.
64. Chang M.H. Hepatitis B virus infection // *Semin Fetal Neonat Med.* – 2007. – №12(3). – P. 160–167.
65. Choconta-Piraquive L.A., De la Hoz-Restrepo F., Sarmiento-Limas C.A. Compliance with birth dose of Hepatitis B vaccine in high endemic and hard to reach areas in the Colombian amazon: results from a vaccination survey // *BMC Health Serv Res.* – 2016. – 16. – P.293.
66. Cottrell E. B. et al. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force // *Ann. Intern. Med.* – 2013. - №158. – P. 109–113.
67. Cui A.M., Cheng X.Y., Shao J.G., Li H.B., Wang X.L., Shen Y., Mao L.J., Zhang S., Liu H.Y., Zhang L., Qin G. Maternal hepatitis B virus carrier status and pregnancy outcomes: a prospective cohort study // *BMC Pregnancy and Childbirth.* - 2016. - №16. – P. 87.
68. De Francesco R., Migliaccio G. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C // *Nature.* - 2005. –Vol. 436. – P. 953– 960.
69. Ding Y., Sheng Q., Ma L., Dou X. Chronic HBV infection among pregnant women and their infants in Shenyang, China // *BMC Virol. J.* – 2013. – Vol. 10. – P. 1-17.
70. Dionne-Odom J., Tita A.T., Silverman N.S. Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. // *AJOG.* – 2016. – P. 6-14.
71. Dionne-Odom J., Cozzi G.D., Franco R.A., et al. Treatment and prevention of viral hepatitis in pregnancy // *Am J Obstet Gynecol.* – 2022. - 226(3). – P.335-346.
72. Dumoulin F.L Hepatitis C virus NS2 protein inhibits gene expression from different cellular and viral promoters in hepatic and nonhepatic cell lines., von dem Russcke A., Li J. et al.. // *Virology.* - 2003. – Vol. 305. – P. 260–266.

73. El-Kamary S.S., Hashem M., Saleh D.A. Reliability of risk-based screening for hepatitis C virus infection among pregnant women in Egypt // *J. Infect.* – 2015. – Vol. 70, № 5. – P. 512-519.
74. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis B and C in the EU neighbourhood: prevalence, burden of disease and screening policies. – Stockholm: ECDC, 2010. – 51 p.
75. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex – but not elective caesarean section – effect on mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection // *J. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 192, № 11. – P. 1872-1879.
76. European Association for Study of Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 // *J Hepatol.* – 2015. - № 63. – P. 199-236.
77. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41, № 1. – P. 45-51.
78. Garcia-Tejedor A. et al. Risk factors for vertical transmission of hepatitis C virus: a single center experience with 710 HCV-infected mothers // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. - №194. – P. 173–177.
79. Gawlik K. HCV core protein and virus assembly: what we know without structures. / Gawlik K., Gallay P.A. // *Immunol Res.* – 2014. – № 60(1). P.1–10.
80. Grakoui A., Stuart J. D., Salinas E. Immune system control of hepatitis C virus infection // *Current opinion in virology.* - 2021. – 46. – P.36–44.
81. Greenaway E., Biondi M.J., Feld J.J., Ling S.C. Hepatitis C virus infection in mothers and children // *Can Liver J.* – 2019. - 2(4). – P.210-224.
82. Hamburg-Shields E., Prasad M. Infectious Hepatitis in Pregnancy // *Clin Obstet Gynecol.* – 2020. - 63(1). – P.175-192.
83. Hepatitis C virus screening among children exposed during pregnancy / C.A. Chappell, S.L.Hillier, D.Crowe, L.A. Meyn, D.L. Bogen, E.E. Krans // *Pediatrics.* - 2018. - Vol.141. - P. 1-8.

84. Hou J., Cui F., Ding Y., et al. Management Algorithm for Interrupting Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus // *Clin Gastroenterol Hepatol.* – 2019. - 17(10). – P. 1929-1936.
85. Hofstraat S. H. I. et al. Current prevalence of chronic hepatitis B and C virus infection in the general population, blood donors and pregnant women in the EU/EEA: a systematic review // *Epidemiol. Infect.* – 2017. - №145. – P. 2873-2885.
86. Hu Y. C. et al. Seroprevalence of hepatitis B virus in Taiwan 30 years after the commencement of the national vaccination program // *PeerJ* 6. – 2018.
<https://doi.org/10.7717/peerj.4297>
87. Jafari N. Surveillance system for hepatitis C infection: a practical approach / N. Jafari, Z. Farajzadegan , B. Ataei // *Int. J. Prev. Med.* – 2012. – Vol. 3, Suppl 1. – P.48–57.
88. Jhaveri R. Elimination Means Everyone: Targeting Hepatitis C in Infants and Pregnant Patients // *Clin Infect Dis.* – 2023. - 76(5). – P. 920-922.
89. Jhaveri R., Hashem M., El-Kamary S.S. et al. Hepatitis C virus (HCV) vertical transmission in 12-month-old infants born to HCV-infected women and assessment of material risk factors // *Open Forum Infect. Dis.* - 2015.
90. Jhaveri R., Swamy G.K. Hepatitis C Virus in Pregnancy and Early Childhood: Current Understanding and Knowledge Deficits // *J Pediatric Infect Dis Soc.* – 2014. - 3(Suppl 1). - P.13-18.
91. Jonas M.M. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue // *Liver Int.* - 2009. - 29 Suppl 1. – P.133-139.
92. *Journal of Hepatology Update: Hepatitis C. Prevalence; HCV infections.* – 2014. – Vol. 61. – P.45–S57
93. Kubo A., Shlager L., Marks A.R. Prevention of vertical transmission of hepatitis B: an observational study // *Ann Intern Med.* – 2014. - №160. - P.828-835.

94. Kuiken C. Nomenclature and numbering of the hepatitis C virus / Kuiken C., Simmonds P. // *Methods Mol. Biol.* - 2009. – Vol. 510, Hepatitis C, part II. P. 33–53.
95. Kumar M., Abbas Z., Azami M., et al. Asian Pacific association for the study of liver (APASL) guidelines: hepatitis B virus in pregnancy // *Hepatol Int.* – 2022. - 16(2). – P. 211-253.
96. Kushner T., Sarkar M. Chronic hepatitis B in pregnancy // *Clin Liver Dis.* - 2018. -12. – P.24-28.
97. Lam N.C. Caring for pregnant women and newborns with hepatitis B or C / N.C. Lam, P.B. Gotsch, R.C. Langan // *Am. Fam. Physician.* – 2010. – Vol. 82, №10. – P. 1225- 1229.
98. Lobstein S., Faber R., Tillmann H.L. Prevalence of Hepatitis B among Pregnant Women and Its Impact on Pregnancy and Newborn Complications at a Tertiary Hospital in the Eastern Part of Germany // *Digestion.* – 2011. – 83. – P. 76–82.
99. Mak L.Y., Cruz-Ramón V., Chinchilla-López P., et al. Global Epidemiology, Prevention, and Management of Hepatocellular Carcinoma // *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* – 2018. – 38. – P.262-279.
100. Management of Hepatitis B in pregnancy. RANZCOG, 2016. – P.1-13
101. Merrill R.M. Seroprevalence of markers for hepatitis B viral infection / R.M. Merrill, D.B. Hunter // *Int. J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 15, N 2. – P. 78-121.
102. Mina T. Genomic Diversity of Hepatitis B Virus Infection Associated with Fulminant Hepatitis B Development/ T. Mina, Babil. Amini, S. Olyaei et al. // *J. Hepatitis Monthly.* – 2015. – Vol. 15. – P. 294-297.
103. Miyakawa Y. Classifying hepatitis B virus genotypes / Y. Miyakawa, M. Mizokami // *Intervirology.* - 2003. - 46. - P.329-338.
104. Mohebbi S.R., Sanati A.L., Cheraghipour K. et al. Hepatitis C and hepatitis B virus infection: epidemiology and risk factors in a large cohort of pregnant women in Lorestan, West of Iran // *Hepat. Mon.* – 2011. – Vol. 11, N 9. – P. 736-739.

105. Nardiello S., Orsini A., Gentile I., Gaeta G.B. Infezione da HBV in gravidanza // *Infez. Med.* – 2011. - Vol. 19, N 3. – P. 139-145.
106. Ott J.J., Stevens G.A., Wiersma S.T. The risk of perinatal hepatitis B virus transmission: hepatitis B antigen prevalence estimates for all world region // *BMC Infection Diseases.* – 2012. – P. 131.
107. Panagopoulos P., Economou A., Kasimi A. et al. Prevalence of hepatitis B and C in the maternity department of a Greek district hospital // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* – 2004. – Vol. 16, N 2. – P. 106-110.
108. Paternoster D.M., Santarossa C., Stella A., et al. Pregnancy in women infected with hepatitis C virus // *Acta Biomed Ateneo Parmense.* – 2000. - 71(suppl 1). – P.553-557.
109. Parthiban R. Transmission of hepatitis C virus infection from asymptomatic mother to child in southern India / R. Parthiban, S. Shanmugam, V. Velu // *Int. J. Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 13, N 6. – P. 394-400.
110. Perinatal transmission of hepatitis C virus: Defining the cascade of care / R.L. Epstein, V. Sabharwal, E.M. Wachman, K.A. Saia, C. Vellozzi, S. Hariri et al.// *J. Pediatr.* - 2018.
111. Perz J.F., Armstrong G.L., Farrington L.A., et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide // *J. Hepatol.* – 2006. – Vol. 45, № 4. – P. 529-538.
112. Philippe J., Andrew S., Mark W. Russo. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: etiology and management // *Journal of Gastrointestinal Oncology.* – 2017. – №8(2). – P.229–242.
113. Pol S., Haour G., Fontaine H., et al The negative impact of HBV/HCV coinfection on cirrhosis and its consequences // *Aliment Pharmacol. Ther.* - 2017. - 46 (11-12). - P.1054-1060.
114. Pourkarim M.R., Sharifi Z, Soleimani A. et al. Evolutionary analysis of HBV “S” antigen genetic diversity in Iranian blood donors: a nationwide study // *J Med Virol.* - 2014. - 86. - P.144-155. [PubMed].

115. Pollicino T., Amaddeo G., Restuccia A., et al. Impact of hepatitis B virus (HBV) preS/S genomic variability on HBV surface antigen and HBV DNA serum levels // *Hepatology*. - 2012. - 56. - P.434-443. [PubMed].
116. Raimondo G., Rebello-Pinho J. R., Panduro A. Hepatitis B and C viruses and hepatocellular carcinoma // *Annals of hepatology*. – 2022. - 27 Suppl 1, 100650. <https://doi.org/10.1016/j.aohep.2021.100650>
117. Revilla P.M., Carrascosa M.A., Pérez A.P. et al. Estudio retrospectivo de factores de riesgo de transmisión vertical de infección por virus hepatitis C // *An. Pediatr. (Barc.)*. – 2012. – Vol. 76, N 6. – P. 336-342.
118. Riely C.A. Liver disease in the pregnant patient // *American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol*. – 1999. -94. – P.1728-1732.
119. Robinson J.L. Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee Vertical transmission of the hepatitis C virus: Current knowledge and issues // *Paediatr. Child Health*. – 2008. – Vol. 13, N 6. – P. 529-534.
120. Roman S., Panduro A. HBV endemicity in Mexico is associated with HBV genotypes H and G // *World J. Gastroenterol*. - 2013. - 19 (33). - P. 5446-5453.
121. Romeo R., Del Ninno E. , Rumi M. , et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma // *Gastroenterology*. – 2009. – №136. – P.1629–1638.
122. Rosenquist S.E. When the bough breaks: rethinking treatment strategies for perinatal depression // *Am. J. Clin. Hypn*. – 2013. – Vol. 55, N 3. – P.291- 323.
123. Safir A., Levy A., Sikuler E., et al. Maternal hepatitis B virus or hepatitis C virus carrier status as an independent risk factor for adverse perinatal outcome // *Liver International*.– 2010. – 30. – P. 765–770.
124. Scotto G., Martinelli D., Di Tullio R., et al. Epidemiological and Clinical Features of Hepatitis B Virus Genotypes among Immigrants in Southern Italy // *Hepat Res Treat*. – 2010. – P. 356–878.

125. Schillie S., Vellozzi C., Reingold A., et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices // *MMWR. Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report.* – 2018. - 67(1). - P.1–31.
<https://doi.org/10.15585/mmwr.rr6701a1>
126. Sheffield J.S., Hickman A., Tang J., Moss K., Kourosh A., et al. Efficacy of an accelerated hepatitis B vaccination program during pregnancy// *Obs- tet Gynecol.* – 2011. – 117. – P.1130-1135.
127. Shen S., Liang X., Hamed K. Effect of hepatitis B virus subgenotype on antiviral response in nucleoside-treated hepatitis B envelope antigen-positive patients // *Hepatol Res.* – 2018. – V. 48(2). – P. 134–143.
128. Shepard C. W. et al. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination // *Epidemiol. Rev.* - 2006. - 28. – P.112-125.
129. Smith D.B., Bukh J., Kuiken C., Muerhoff, A.S., et al. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes, updated criteria and assignment web resource. // *Hepatology.* – 2013.
130. Souza M.T., Pinho T.L., Santos M.D., et al. Prevalence of hepatitis B among pregnant women assisted at the public maternity hospitals of São Luís, Maranhão, Brazil // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 16, N 6. - P. 517-520.
131. Su W. J. et al. The impact of universal infant hepatitis B immunization on reducing the hepatitis B carrier rate in pregnant women // *J. Infect. Dis.* – 2019. – 220. - P.1118-1126.
132. Sun K. X., Li J., Zhu F. C., et al. A predictive value of quantitative HBsAg for serum HBV DNA level among HBeAg-positive pregnant women. // *Vaccine.* - 2012. - 30(36). – P. 5335–5340. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.036>
133. Suwannakarn K., Tangkijvanich P., Thawornsuk N., et al. Molecular epidemiological study of hepatitis B virus in Thailand based on the analysis of pre-S and S genes // *Hepatol Res.* - 2008. - 38. P. 244-251.

134. Suzuki T., Aizaki H., Murakami K. et al. Molecular biology of hepatitis C virus // Gastroenterol. - 2007. - Vol. 42. - P. 411-423.
135. Tellinghuisen T.L., Marcotrigiano I., Rice C.M. Structure of the zinc-binding domain of an essential component of the hepatitis C virus replicase // Nature. - 2005. –Vol. 435. – P.374–379.
136. Terrault N. A., Levy M. T., Cheung K. W., et al. Viral hepatitis and pregnancy // Nature reviews. Gastroenterology & hepatology. – 2021. - 18(2). – P.117–130. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-00361-w>
137. Thelu M., Drouet E., Hilleret M. et al. Lack of clinical significance of variability in the internal ribosome entry site of hepatitis C virus // Med. Virol. - 2004. - Vol. 72(3). - P. 396-405.
138. Thomas H.C. Viral hepatitis. Third edition. / H.C. Thomas, S.M. Lemon, A.J. Zuckerman. - 2005. - 896 p.
139. Tonetto P.A., Gonçalves N.S., Fais V.C. Hepatitis B virus: molecular genotypes and HBeAg serological status among HBV-infected patients in the southeast of Brazil // BMC Infect Dis. – 2009. – Vol.8, S.9. – P.149.
140. Tosone G., Maraolo A.E, Mascolo S., et al. Vertical hepatitis C virus transmission: Main questions and answers // World J. Hepatol. – 2014. – Vol. 6, N 8. – P. 538-548.
141. Trepo C., Chan H.L.Y., Lok A. Hepatitis B virus infection // The Lancet. Lancet Publishing Group. - 2014. - Vol. 384, № 9959. - P. 2053-2063.
142. Uyar Y., Cabar C., Balci A. Seroprevalence of Hepatitis B Virus among Pregnant Women in Northern Turkey // Hepatitis Monthly. – 2009. – 9(2). – P. 146–149.
143. Veronese P., Dodi I., Esposito S., Indolfi G. Prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection // World journal of gastroenterology. – 2021. - 27(26). – P.4182–4193. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i26.4182>
144. Villar L.M., Cruz H.M., Barbosa J.R., et al. Update on hepatitis B and C virus diagnosis // World J Virol. – 2015. - 4(4). – P. 323-42.

145. Walker T. Y. et al. Characteristics of pregnant women with hepatitis B virus infection in 5 US public health jurisdictions, 2008-2012 // *Public Health Rep.* – 2016. -131. – P. 685-694.
146. Watts T., Stockman L., Martin J., et al. Increased Risk for Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis C Virus Among Medicaid Recipients - Wisconsin, 2011-2015 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* – 2017. - 66(42). – P.1136-1139.
147. Wen H.X., Zhang F., Wang T., et al. Effects related to HBsAg status and mode of delivery as well as the interactions on intrauterine transmission among HBsAg-positive mothers // *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi.* – 2016. - 37(6). – P. 791-795.
148. Wen W.H., Chen H.L., Ni Y.H. et al. Secular trend of the viral genotype distribution in children with chronic hepatitis B virus infection after universal infant immunization // *Hepatology.* – 2011. – 53. – P. 429–436.
149. Yi Z., Fang C., Zou J., et al. Affinity Purification of the Hepatitis C Virus Replicase Identifies Valosin-Containing Protein, a Member of the ATPases Associated with Diverse Cellular Activities Family, as an Active Virus Replication Modulator // *J Virol.* – 2016. - 90(21). – P. 9953-9966.
150. Zahran K.M., Badary M.S., Agban M.N., et al. Pattern of hepatitis virus infection among pregnant women and their newborns at the Women's Health Center of Assiut University, Upper Egypt // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2010. – Vol. 1, №2. – P. 171-174.