

ХРОНИЧЕСКИЕ ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В И D У БЕРЕМЕННЫХ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

М.Д. Ахмедова¹, Ш.А. Ташпулатова¹, Г.А. Ихтиярова², М.Т. Каримова¹

¹ Ташкентская медицинская академия, Ташкент, Узбекистан

² Бухарский медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Chronic viral hepatitis B and D in pregnant women: course and outcomes (review)

M.D. Akhmedova¹, Sh.A. Tashpulatova¹, G.A. Ikhtiyarova², M.T. Karimova¹

¹ Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan

² Bukhara Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

Резюме

Гепатит В наиболее распространен среди лиц молодого возраста, что объясняется путями заражения — парентеральным, половым и вертикальным. В районах, где вирусный гепатит В (HBV) является эндемичным заболеванием, передача инфекции от матери ребенку является основным путем заражения детей.

Имеющиеся современные данные по течению и исходам хронического вирусного гепатита В у беременных противоречивы. Некоторые авторы утверждают, что обострение хронического гепатита В у беременных чаще происходит в первом и в третьем триместрах, а с увеличением срока гестации отмечается ухудшение функции печени и растёт риск развития fulminantной печеночной недостаточности. Другие исследователи наблюдали более тяжелое течение во второй половине беременности или в первые месяцы после родов.

При выраженной репликации вируса повышается частота возникновения гестационного сахарного диабета, нарушений гемостаза, угрозы прерывания беременности, гестозов, фетоплацентарной недостаточности, и это приводит к повышению риска развития кровотечений в родах, преждевременных родов, несвоевременного отхождения околоплодных вод, рождения недоношенных детей.

При неонатальном гепатите дети становятся хроническими носителями HBsAg. Эти данные свидетельствуют о том, что трансплацентарная инфекция до рождения может быть механизмом, способствующим более высоким показателям неудачной профилактики у новорожденных, родившихся у женщин с высокой вирусной нагрузкой.

В доступных источниках мы не смогли найти данных об особенностях течения и исходов вирусного гепатита D у беременных. В то же время известно, что микст-инфекция протекает тяжелее.

Полиморфизм генов, связанных с регуляцией состояния сосудистой стенки, может оказывать существенное влияние на течение инфекции.

Широкая распространенность инфекции гепатита D в разных частях мира указывает на необходимость всестороннего изучения этого заболевания с последующей разработкой специальных программ по профилактике, ранней диагностике и лечению гепатитов В и D у беременных женщин.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит В, вирусный гепатит D, беременность.

Abstract

Hepatitis B is most common among young people, which is explained by the ways of infection — parenteral, sexual and vertical. Mother-to-child transmission is the main route of infection for children in areas where the hepatitis B virus (HBV) is endemic.

The available current data on the course and outcomes of chronic viral hepatitis B are contradictory in pregnant women. Some authors argue that the exacerbation of chronic hepatitis B is more common in the first and third trimesters in pregnant women, and with an increase in gestation, there is a deterioration in liver function and an increased risk of fulminant liver failure. Other researchers note a more severe course in the second half of pregnancy or in the first months after delivery.

High replication of the virus increases the frequency of gestational diabetes mellitus, hemostatic disorders, the threat of termination of pregnancy, gestosis, fetoplacental insufficiency, risk of bleeding in childbirth, premature birth, untimely discharge of amniotic fluid, and the birth of premature babies.

Children become chronic carriers of HBsAg in neonatal hepatitis. These findings suggest that transplacental infection before birth may be a mechanism contributing to higher rates of failed prevention in newborns born to women with a high viral load.

We could not find data on the features of the course and outcomes of viral hepatitis D in pregnant women in the available sources. At the same time, it is known that mixed infection is more severe.

Polymorphisms of genes associated with the regulation of the state of the vascular wall can have a significant impact on the course of infection.

The high prevalence of hepatitis D infection in different parts of the world indicates the need for a comprehensive study of this disease, followed by the development of special programs for the prevention, early diagnosis and treatment of hepatitis B and D in pregnant women.

Key words: chronic viral hepatitis B, viral hepatitis D, pregnant women.

Введение

Вирусные гепатиты являются одной из наиболее значимых проблем здравоохранения во всем мире, поскольку хроническая инфекция может привести к циррозу печени, гепатоцеллюлярной карциноме и смерти [1, 2]. Во всем мире в 2017 г. около 257 миллионов человек жили с хроническим гепатитом, обусловленным вирусом гепатита В (HBV) [3]. По данным ВОЗ, не менее 5% людей с хронической HBV-инфекцией коинфицированы вирусом гепатита дельта (HDV), который обуславливает более тяжелое течение у 15–20 миллионов человек. Тем не менее, это лишь приблизительная оценка, так как многие страны не сообщают о распространенности HDV на своей территории [4].

Как известно, гибель клеток печени происходит из-за прямого цитотоксического действия вируса гепатита D или опосредованного иммунного ответа [5]. HDV в основном передается парентеральным путем через воздействие крови или продуктов крови. Люди с рискованным сексуальным поведением являются группой риска по инфицированию BGD половым путем [6]. Существует мнение о бытовой передаче инфекции в эндемичных по BGD регионах, то есть о внутрисемейной передаче BGD [7], но следует отметить, что вертикальная передача от матери ребенку происходит крайне редко, дети заражаются в раннем возрасте в виде суперинфекции на фоне перинатального инфицирования вирусом гепатита В (ВГВ) [8]. Вирус чаще всего передается от матери к ребенку при родах, а также при контакте с кровью или другими биологическими жидкостями организма [4].

Заболеваемость гепатитом В наиболее высока среди лиц молодого возраста, что объясняется ведущими путями заражения — парентеральным, половым и вертикальным. Рост заболеваемости хроническим вирусным гепатитом В (ХВГВ) неизбежно приводит к большему вовлечению в эпидемический процесс женщин репродуктивного возраста, в том числе беременных [9]. В районах, где вирус гепатита В (HBV) является эндемичным заболеванием, передача инфекции от матери ребенку является основным путем заражения детей [10].

Узбекистан является одной из стран с недостаточным объемом сведений о распространенности HDV. Население составляет почти 34 миллиона, и заболевания печени являются одной из основных проблем здравоохранения. По данным статистики, распространенность ВГВ в Республике Узбекистан составляет 13%, что является одним из наиболее высоких показателей в мире. В то же время уровень инфицированности вирусом гепатита D до сих пор не определен. Ходжаева М. и соавт. (2020) в своих исследованиях показали, что из 3694 пациентов с HBsAg-положительным циррозом печени

оказалось 80,7% пациентов, которые были инфицированы одновременно и вирусом гепатита D.

Хронические вирусные гепатиты В и D у беременных

Как известно, у детей, рожденных от беременных женщин с более высокой вирусной нагрузкой ДНК HBV, вертикальная передача вируса высокая, даже если дети проходят как активную, так и пассивную вакцинацию [11].

Наиболее ярко эта проблема видна в странах Африки к югу от Сахары, откуда наиболее часто поступают сообщения о вертикальной передаче ВГВ [12]. Проведенные в 2018 г. систематический обзор и метааналитическое исследование по эпидемиологии вирусного гепатита В показали, что частота встречаемости ВГВ среди беременных составляет 20,5% в Сомали [13], 3,7% — в Руанде [9], в Западной Буркина-Фасо также высоко распространен HBsAg, но у носителей HbsAg имеется низкий уровень коинфекции HDV [14].

Частота выявления антигена HBsAg среди беременных варьирует в различных странах Европы от менее 0,1% в странах Северо-Западной Европы до 1–4% в Южной Европе. Неблагополучными территориями следует считать также юг и восток Центральной Азии [15, 16]. В странах Центральной и Восточной Европы (Болгарии, Эстонии, Латвии, Молдове, Российской Федерации) сохраняются достаточно высокие показатели [17]. Наиболее благополучными можно считать территории Европейского союза (EU) и единой экономической зоны (ЕЭЗ), где распространенность ХВГВ среди беременных существенно ниже [18].

По данным Wedemeyer H. et al. (2010), HDV также наиболее распространен в Средиземноморье, Восточной Африке, бассейне Амазонки, на Ближнем Востоке, в Центральной и Северной Азии, в некоторых районах Тихого океана. В западных странах HDV-инфекция встречается нечасто и только в группах высокого риска, таких как потребители инъекционных наркотиков, мигранты из регионов с наибольшим распространением и реципиенты множественных переливаний крови и ее компонентов. В европейской части РФ HDV встречается относительно редко, но на отдельных территориях азиатской части страны (в Тыве, Якутии, на Чукотке) встречается до 35% среди больных ХГВ [19].

Уровень инфицированности гепатитом В существенно зависит от расы и этнической принадлежности беременных. Наиболее высокий показатель инфицированности ВГВ отмечается у азиаток по сравнению с африканками и женщинами белой расы [20]. В Европе такие данные отсутствуют, но логично предположить, что инфицированность

ВГВ больше среди мигрантов из стран с высокой эндемичностью [21].

Ряд авторов указывают на то что, гепатит В — это одна из наиболее часто встречающихся инфекций у беременных за счёт высокой восприимчивости, однако другие авторы считают, что ВГВ у беременных связан с частыми парентеральными вмешательствами. Ряд авторов связывают вирусные гепатиты в большей степени с инфицированием в детстве. Очевидно, что проблема влияния вирусного гепатита на течение беременности, родов и послеродового периода, а также влияния беременности на течение и исходы вирусного гепатита остаётся на сегодняшний день актуальной [22–25].

Проведено много работ по изучению течения хронического вирусного гепатита В у беременных. Некоторые авторы утверждают, что обострение ХВГВ у беременных чаще происходит в первом и в третьем триместрах, при этом с увеличением срока гестации отмечается ухудшение функции печени с достоверным повышением уровня трансаминаз (АЛТ, АСТ) [26] и угрозой развития фульминантной печеночной недостаточности [27]. Другие исследователи отмечают более тяжелое течение вирусного гепатита В у беременных женщин во второй половине беременности [28].

По исследованиям Nguyen M.H. et al. (2020), у ряда женщин отмечается обострение гепатита в первые месяцы после родов. Liu J et al. (2019) в своих работах описали также случаи сероконверсии по HBeAg от 12,5 до 17%.

Кувшинова Т.Д. (2008) выявила, что клиническая картина хронической формы HBV-инфекции у беременных имеет более разнообразные и выраженные проявления в репликативной фазе заболевания, характеризующиеся преобладанием астеновегетативного, диспепсического синдромов, ведущими клиническими проявлениями у беременных является синдром холестаза в сочетании с астеноневротическим синдромом и минимально или умеренно выраженным цитолитическим синдромом [29].

По данным Федосеева Л.Р. (2008), хронический вирусный гепатит В у беременных имеет минимальную и слабовыраженную степень активности (субклинический вариант гепатита В). При беременности показатели аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АЛТ и АСТ) могут оставаться неизменными. В некоторых случаях наблюдается нормализация их с увеличением срока гестации, а в других — повышение. При этом, по данным проведенного исследования, у всех женщин отмечался возврат показателей трансаминаз к исходным значениям через 2 месяца после родов [30]. В других исследованиях выявлено, что средние значения АЛТ не меняются во время беремен-

ности, однако после родов цитолитическая активность значительно увеличивается и сохраняется в течение 6 месяцев после родов [31]. При высоком титре HBeAg уровень АЛТ, как правило, повышается, но при отсутствии репликации вируса АЛТ не меняется [32]. HBeAg и увеличение печеночных трансаминаз являются маркерами, связанными с вертикальной передачей вируса гепатита В, в то время как наличие антител HBeAb является защитным маркером [33].

При высокой степени репликации вируса повышается частота возникновения гестационного сахарного диабета [34], наблюдаются серьезные нарушения гемостаза вплоть до развития ДВС-синдрома, развивается анемия, угроза прерывания беременности (наиболее часто — на сроке 22–32 недели), гестозы, фетоплацентарная недостаточность, что приводит к повышению риска развития кровотечений в родах, вероятности преждевременных родов (на сроке до 34 недель), несвоевременного отхождения околоплодных вод, недоношенности новорожденных [35, 36]. Самопроизвольные аборт и преждевременные роды чаще наблюдаются в разгаре заболевания, но возможны и в периоде нарастания желтухи, и при ее уменьшении [37]. Зависимость частоты невынашивания беременности от степени тяжести течения вирусного гепатита у беременных подтверждают многие авторы. Так, при легкой форме болезни прерывание беременности отмечалось в 12,6% случаев, при средней тяжести — в 19,3%, при тяжелой — в 37,5%. В целом, при вирусном гепатите В прерывание беременности наблюдается в 1,5 раза чаще, чем при вирусном гепатите А [23, 28].

Под воздействием вируса гепатита развиваются различные виды патологии плода и новорожденных: гипоксические изменения, задержка внутриутробного развития, гипотрофия, недоношенность [9]. Осложнения беременности, связанные с другими причинами, сопутствующая патология, наличие интоксикации (например, при наркомании) у матери усугубляют состояние ребёнка. Наряду с этим, неблагоприятным фактором является низкий показатель использования дородового противовирусного лечения гепатита В среди беременных женщин [38].

Как известно, в результате инфицирования плода и новорожденного вирусным гепатитом В от матери во время беременности у ребенка возникает своеобразный неонатальный гепатит с длительной HB-антигенемией. Клинически выраженное заболевание при этом часто не развивается, а зараженные дети становятся хроническими носителями HbsAg. Несостоятельность иммунной системы у новорожденных, ее толерантность, когда иммунные клетки не распознают «чужое» и, следовательно, не элиминируют из организма вирус,

приводит к равновесию между вирусом и организмом [39].

Эти данные свидетельствуют о том, что трансплацентарная инфекция до рождения может быть механизмом, способствующим более высоким показателям неудачной профилактики новорожденных у женщин с высокой вирусной нагрузкой.

В основе осложненного течения ХВГВ и неблагоприятных исходов беременности лежит высокая вирусная нагрузка и наличие HBeAg у будущей матери. Это приводит к нарушению функции печени по инаktivации гормонов и накоплению в крови факторов, усиливающих сократительную функцию матки, повышенной проницаемости сосудов и кровоизлияниям в плаценту, внутриутробной смерти плода в результате цитотоксического действия вируса или обменных нарушений, а также деструктивных нарушений в околоплодных оболочках [25]. В то же время факторы, влияющие на формирование тяжелого и осложненного течения ХВГВ и исходы беременности, изучены недостаточно.

При наличии восприимчивости к ВГВ инфицирование обоими вирусами приводит к коинфекции гепатита В и D. Клинически сопутствующая инфекция напоминает классический острый гепатит В, за исключением того, что двухфазное течение двух пиков сывороточной аланинаминотрансферазы (АЛТ) может наблюдаться с интервалом в несколько недель. Еще по первоначальным данным было отмечено, что в большинстве случаев острый период коинфекции купируется и только примерно у 5% пациентов развивается хроническая инфекция (определяемая как персистенция инфекции после 6 месяцев) [40, 41].

У носителей HBsAg может развиваться суперинфекция, которая, как правило, проявляется как тяжелый острый гепатит или обострение ранее существовавшего хронического гепатита В. Клиническая картина заболевания, связанного с суперинфекцией, как правило, более тяжелая, чем при коинфекции HBV/HDV. При этом часто наблюдается активная репликация вируса HBV, что является ведущим условием непрерывной репликации вируса гепатита D, у 90% пациентов заболевание становится хроническим. Хроническая инфекция HDV ассоциирована с более тяжелой симптоматикой и развитием осложнений (прогрессирующего фиброза, цирроза печени, гепатоцеллюлярной карциномы) [42].

Учитывая вышесказанное, гепатит D является крайне неблагоприятной патологией для беременных. Однако в доступных публикациях мы не смогли найти сведений об особенностях течения и исходах этой инфекции у беременных, что, по-видимому, требует проведения дополнительных исследований.

Генетическая предрасположенность к осложнениям вирусного гепатита В у беременных

Геномы всех людей, за исключением однояйцевых близнецов, различны. Выраженные популяционные, этнические и, главное, индивидуальные особенности геномов, как в их смысловой части (экзоны), так и в их некодирующих последовательностях (межгенные промежутки, интроны), обусловлены мутациями, приводящими к генетическому полиморфизму (ГП). На сегодняшний день хорошо известно, что полиморфизм характерен практически для всех генов человека [43].

Известно, что около 1,5% болезней человека обусловлены мутациями отдельных генов. Это наследственные болезни, точность диагностики которых очень высока и приближается к 100%. Все остальные заболевания, в том числе и такие частые, как сердечно-сосудистые, онкологические, психические и даже инфекционные, являются результатом сочетанного эффекта неблагоприятных внешних факторов и индивидуальных особенностей генома, тем или иным образом повышающих вероятность развития патологии. Отсюда и их название — мультифакторные (сочетанные или комплексные) заболевания (МФЗ). Мутантные гены (аллели), которые совместимы с рождением и жизнью, но при определенных неблагоприятных условиях способствуют развитию того или иного МФЗ, получили название «генов предрасположенности» [43].

Полиморфизмы генов, связанные с регуляцией сосудистого тонуса, реактивностью эндотелия на воздействие нейротрансмиттеров, состоянием тромбоцитарно-плазменного гемостаза, определяют риск развития и прогрессирования микроциркуляторных расстройств [43].

Семейство факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) состоит из VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D и фактора роста плаценты. VEGF является основным фактором ангиогенеза и основным регулятором пролиферации эндотелиальных клеток. На ранней стадии беременности в различных тканях при физиологических и патологических состояниях наблюдается повышение VEGF, что необходимо для созревания ооцитов, пролиферации трофобластов, имплантации яйцеклетки. В то же время избыточная экспрессия факторов роста эндотелия VEGF может быть причиной развития различных заболеваний, включая аномалии развития эмбриона, нарушения ангиогенеза плаценты и рост кровеносных сосудов матки, связывающих материнский кровоток и растущий новый организм. Согласно данным проведенных исследований, изученные варианты VEGF: VEGFA 2578C/A (rs699947), 460T/C (rs833061), 1154G/A (rs15703060),

634G/C (rs2010963), 398G/A (rs833068), 497G/A (rs833070), 583T/C (rs3025020) и 936C/T (rs3025039) обуславливают различную активность факторов роста эндотелия [44].

Дальнейшее изучение основ генетической предрасположенности к заболеваниям, обусловленным развитием нарушений со стороны эндотелия и системного гемостаза у беременных, позволит прогнозировать течение и исходы вирусного гепатитов В и D у беременных.

Генотипические особенности вирусов гепатитов В и D

Современная классификация включает 10 генотипов ВГВ, обозначенных как генотипы А–J. Генотип может быть фактором, связанным со степенью вирусной нагрузки и частотой вертикальной передачи. Например, при схожей распространенности ХВГВ частота передачи инфекции от матери к плоду в Восточной Азии, особенно в Китае, находится в диапазоне 10–88% [45, 46], по сравнению с 8% или менее в исследованиях, проведенных в странах Африки к югу от Сахары [47]. Это различие в значительной степени объясняется естественной историей инфекции ВГВ генотипа В и С в Юго-Восточной Азии, где большинство инфицированных людей имеют НВеАг и высокую вирусную нагрузку в возрастных группах, которые включают большинство женщин детородного возраста [48]. Напротив, в странах Африки южнее Сахары большинство больных с ХВГВ инфицировано генотипами А1 или Е, при которых сероконверсия с появлением анти-НВе происходит в возрасте до 15–16 лет, следовательно, большинство женщин гестационного возраста не имеют НВеАг [49].

В Узбекистане при изучении у детей встречаемости генотипов ХВГВ выявлено, что преобладают генотипы D (77,5%) и A (15,0%). Однако не подтверждена взаимосвязь генотипа вируса и характера заболевания, в том числе у беременных [50].

Выделяют 8 генотипов HDV, наиболее распространены 1, 2 и 3. Генотип 1 является преобладающим типом в западных странах [51]. При развитии острого гепатита этот вариант ассоциирован с молниеносным течением. При хроническом процессе он может усилить симптомы ранее диагностированного ХВГВ. Это может у некоторых пациентов привести к циррозу печени. Генотип 2 больше распространен в странах Дальнего Востока. В отличие от генотипа 1, он реже ассоциируется с молниеносным течением или прогрессированием хронических изменений печени [52]. Генотип 3 наиболее распространен в Южной Америке, ассоциирован с тяжелой формой острого гепатита и развитием печеночной недостаточности [53].

Заключение

Гепатиты В и D остаются актуальной проблемой в мире. В современной литературе имеется много данных, в том числе противоречивых, о течении и исходах хронического вирусного гепатита В у беременных. В то же время течение вирусного гепатита D практически не изучено, не выявлены причины, приводящие к тяжелому и осложненному течению хронического вирусного гепатита В + D у беременных.

Широкая распространенность инфекции гепатита D в разных частях мира указывает на необходимость всестороннего изучения этого заболевания с последующей разработкой специальных программ по профилактике, ранней диагностике и лечению гепатитов В и D у беременных женщин.

Литература

1. Yim SY, Kim JH. The epidemiology of hepatitis B virus infection in Korea. *Korean Journal of Internal Medicine*. September 2019; 34 (5): 945-953.
2. Nguyen MH, Email Author, Wong G, Gane E, Kao JH. Hepatitis B virus: Advances in prevention, diagnosis, and therapy. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020 April 26; 33 (2): e0046-19.
3. Platt L, French CE, McGowan CR. Prevalence and burden of HBV co-infection among people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2020 March; 27 (3): 294-315.
4. Гепатит D. [Internet]. Всемирная организация здравоохранения; 2020 [cited 2020 июль 27]. Available from: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d/>.
5. Polson AG, Bass BL, Casey JL. РНК-редактирование антигена вируса гепатита дельта-РНК-аденозиндеаминазой. *Природа*. 1996 04 апреля; 380 (6573): 454-6.
6. Wedemeyer H, Manns M. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2010; 7: 31–40.
7. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011; 378(9785); 73–85.
8. Sellier PO, Maylin S, Brichler S, Berot B. Hepatitis B virus-hepatitis D virus mother-to-child co-transmission: a retrospective study in a developed country. *Liver Int*. 2018 apr; 38(4): 611-618.
9. Liu J, Wang J, Yan T. Efficacy and safety of telbivudine and tenofovir disoproxil fumarate in preventing hepatitis B vertical transmission: A real-life practice. *Journal of Viral Hepatitis*. 2019 October; 26 (10): 1170-1177.
10. Hou J, Email Author, Cui F. Management Algorithm for Interrupting Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B. *Virus Clinical Gastroenterology and Hematology*. 2019 September; 17(10): 1929-1936.
11. Ma T, Lee LY, Aw MM, Lee GH. Cost-effectiveness analysis of antiviral treatment for pregnant women with high viral load to prevent hepatitis B virus vertical transmission. *Singapore medical journal*. 2020 January; 61 (1): 24-27.
12. Menner AS, Email Author, Kinkel H. Prevalence and behavioural risk factors for hepatitis B in Upper Dolpo, Nepal. *Journal of Public Health (Germany)*. 2019; 20 (3): 481-488.

13. Hassan-Kadle MA, Email Author, Osman MS. Epidemiology of viral hepatitis in Somalia: Systematic review and meta-analysis study. *World Journal of Gastroenterology*. 2018 14 September; 24(34): 3927-3957.
14. Sanou AM, Benkirane K, Tinto B. Prevalence of Hepatitis B virus and Hepatitis D virus Coinfection in Western Burkina Faso and molecular characterization of the detected virus strains. *J Infect Dis*. 2018 May; 70: 15-19.
15. Ahmad I. Prevalence of Hepatitis B and C Viral Infection Among Pregnant Women in Peshawar, Pakistan. *Hepat Monthly*. 2016 Jun 1; 16(6): e36383/
16. Barros MM, Email A. Hepatitis B and C in pregnant women attended by a prenatal program in an university hospital in Rio de Janeiro, Brazil: Retrospective study of seroprevalence screening. *Gastroenterologia*. 2018 July-September; 55(3): 267-273.
17. Невзорова, Т.Г. Хронические вирусные гепатиты В и С у беременных: клиничко-лабораторная характеристика с учетом состояния антиоксидантной защиты, особенности течения беременности и родов: дис. ... канд. мед. наук. / Т.Г. Невзорова. — М., 2005. — 108 с.
18. Hofstraat SH, Falla AM, Duffell EF, Hahné SJM, 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 Oct; 145(14): 2873-2885.
19. Kozhanova T, Klushkina V, Ilchenko L. Prevalence of hepatitis delta markers in general population of Russian Federation. 14 th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. 2012 June; 126 – 127.
20. Uyar Y, Cabar C, Balci A. Seroprevalence of Hepatitis B Virus among Pregnant Women in Northern Turkey. *Hepatitis Monthly*. 2009; 9(2): 146 – 149.
21. Sloan RD, Strang AL, Ramsay ME. Genotyping of acute HBV isolates from England, 1997–2001. *J Clin Virol*. 2009; 44(2): 157 – 160.
22. Магомедова, З.М. Перинатальные аспекты вирусного гепатита В / З.М. Магомедова // Вестник Волгоградского Медицинского Университета. — 2007. — № 3 (23). — С. 16 – 17.
23. Белопольская, М.А. Беременность и вирусный гепатит В / М.А. Белопольская, О.И. Воронина // Вестник РУДН, серия Медицина. Акушерство и гинекология. — 2012. — № 5. — С. 465 – 475.
24. Chotun N, Preiser W, van Rensburg CJ, Point-of-care screening for hepatitis B virus infection in pregnant women at an antenatal clinic: A South African experience. *PLoS One*. 2017 Jul 21; 12(7): 1-11.
25. Sirilert S, Khamrin P, Kumthip K, Malasao R. Placental infection of hepatitis B virus among Thai pregnant women: Clinical risk factors and its association with fetal infection Prenatal Diagnosis. February 2020; 40 (3): 380-386.
26. Федосеева, Л.Р. Клиничко-эпидемиологическая характеристика вирусного гепатита В у беременных в Республике Саха (Якутия): дис. ... канд. мед. наук / Л.Р. Федосеева — М., 2008. — 92 с.
27. Kushner T, Shaw PA, Kalra A. Incidence, determinants and outcomes of pregnancy-associated hepatitis B flares: A regional hospital-based cohort study. *Liver International*. 2018 5 May; 38: 813-820.
28. Кувшинова, Т.Д. Прогнозирование и профилактика осложнений беременности на фоне вирусных гепатитов: дис. ... канд. мед. наук / Т.Д. Кувшинова. — М., 2008. — 90 с.
29. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Zoulim F. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67(2): 370-398.
30. Магомедова, З.М. Комплексная профилактика осложнений беременности и родов у женщин с вирусным гепатитом в Республике Дагестан: дис. ... канд. мед. наук. / З.М. Магомедова. — Волгоград, 2008. — 86 с.
31. Bzowej NH, Email A, Tran TT. Total Alanine Amino-transferase (ALT) Flares in Pregnant North American Women with Chronic Hepatitis B Infection: Results from a Prospective Observational Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2019 August; 114 (8): 1283-1291.
32. Белопольская, М.А. Тактика ведения беременности у женщин с хроническим гепатитом В / М.А. Белопольская // Вестник РУДН, серия Медицина. — 2013. — № 5. — С. 235 – 240.
33. Sone LHE, Voufo RA, Dimodi HT, Kengne M. Prevalence and Identification of Serum Markers Associated with Vertical Transmission of Hepatitis B in Pregnant Women in Yaounde, Cameroon. *Int J MCH AIDS*. 2017; 6(1): 69-74.
34. Wu JC, Choo KB, Chen CM, Chen TZ, Huo TI, Lee SD. Genotyping of hepatitis D virus by restriction-fragment length polymorphism and relation to outcome of hepatitis D. *Lancet*. 1995 Oct 07; 346(8980): 939-41.
35. Unal C, Tanacan A, Ziyadova G. Effect of viral load on pregnancy outcomes in chronic hepatitis B infection. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 1 September 2019; 45(9): 1837-1842.
36. Xu C, Liu J, Liu L, Bi Y, Xu B, Comparison of hepatitis B viral loads and viral antigen levels in child-bearing age women with and without pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Jul 6; 18(1): 292.
37. Перевертень, Л.Ю. Клиничко-лабораторная характеристика хронических вирусных гепатитов у беременных / Л.Ю. Перевертень [и др.] // Современные наукоемкие технологии. — 2014. — № 1. — С. 66 – 70.
38. Ихтиярова, Г.А. Факторы риска перинатальных осложнений по данным ретроспективного анализа / Г.А. Ихтиярова, Ф.М. Аюпова, Г.М. Негматова // Педиатрия. — 2019. — № 1. — С. 223 – 229.
39. Ушакова, Р.А. Современные аспекты диагностики, лечения и прогноза течения гепатитов у детей раннего возраста / Р.А. Ушакова, О.П. Ковтун, Я.Б. Бейкин. — Екатеринбург.: Изд-во УГМУ, 2018. — 220 с.
40. Rizzetto M, Canese MG, Gerin JL, London WT, Sly DL, Purcell RH. Передача дельта-антигена, ассоциированного с вирусом гепатита В, шимпанзе. *J. Infect*. 1980 май; 141 (5): 590-602.
41. Smedile A, Dentico P, Zanetti A, Sagnelli E, Nordenfelt E, Actis GC, Rizzetto M. Заражение дельта-агентом у хронических носителей HBsAg. *Гастроэнтерологии*. 1981 дек; 81(6): 992-7.
42. Taghavi SA, Sedighi S, Mehrabani D, Khademolhosseini F. Hepatitis D in Chronic Active Hepatitis B: Prevalence, Liver Enzyme Levels and Histopathology- an Epidemiological Study in Shiraz, Southern Iran, 2003-2004. *Hepat Mon*. 2008; 8(4): 248 – 51.
43. Баранов, В.С. Полиморфизм генов, экогенетические болезни и предиктивная персонализированная медицина / В.С. Баранов // Журн. Экологическая генетика. — 2011. — Т. IX, № 3. — С. 3 – 14.
44. Ялинг Сун. Связь между полиморфизмом гена фактора роста эндотелия сосудов и привычным невынашива-

нием беременности: систематический обзор и метаанализ / Ялинг Сун, Мин Чен, Бенью Мао, Хянглин Ченг, Хяньпинг Жанг, Чуанхин Ху // Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. — 2018. — №2. — С. 32–41.

45. Зайцев, И.А. Значение генотипов вируса гепатита В в клинической практике / И.А. Зайцев [и др.] // Aktual'naâ Infektologîâ. — 2019. — № 7(2). — С. 63–70.

46. Han L, Zhang HW, Xie JX. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(38): 4321–4333.

47. Kramvis A, Clements CJ. Implementing a birth dose of hepatitis B vaccine for home deliveries in Africa-Too soon? *Vaccine*. 2010; 28 (39): 6408–6410.

48. Su TH, Chen PJ, Chen TC. The clinical significance of occult hepatitis B trans-fusion in Taiwan — a look-back study. *Transf Med*. 2011; 21: 33–41.

49. Candotti D, Opare-Sem O, Rezvan H. Molecular and serological characterization of hepatitis B virus in deferred Ghanaian blood donors with and without elevated alanine aminotransferase. *J Viral Hepat*. 2006; 13: 715–724.

50. Даминов, Т.А. Клинико-эпидемиологические аспекты генотипов вируса гепатита В встречающихся в Узбекистане / Т.А. Даминов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2, №3. — С. 98–100.

51. Niro GA, Smedile A, Andriulli A, Rizzetto M, Gerin JL, Casey JL. The predominance of hepatitis delta virus genotype I among chronically infected Italian patients. *Hepatology*. 1997 Mar; 25(3): 728-34.

52. Wu D. Correlation of viral load of Hepatitis B with the gestation period and the development of diabetes mellitus. *Saudi Journal of Biological Sciences*. December 2019; 26 (8): 2022-2025.

53. Casey JL, Brown TL, Colan EJ, Wignall FS, Gerin JL. A genotype of hepatitis D virus that occurs in northern South America. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1993 Oct 01; 90(19): 9016-20.

54. Ходжаева, М. Вирус гепатита D в Узбекистане / М. Ходжаева, Н. Ибодуллаева, А Хикматуллаева // The Lancet Gastroenterology and hepatology. — 2020. — Т. 5, Выпуск 3. — С. 238–240.

References

1. Yim SY, Kim JH. The epidemiology of hepatitis B virus infection in Korea. *Korean Journal of Internal Medicine*. September 2019; 34 (5): 945-953.

2. Nguyen MH, Email Author, Wong G, Gane E, Kao JH. Hepatitis B virus: Advances in prevention, diagnosis, and therapy. *Clinical Microbiology Reviews*. 2020 April 26; 33 (2): e0046-19.

3. Platt L, French CE, McGowan CR. Prevalence and burden of HBV co-infection among people living with HIV: A global systematic review and meta-analysis. *Journal of Viral Hepatitis*. 2020 March; 27 (3): 294-315.

4. Gepatit D. [Internet]. Vsemirnaja organizacija zdoravoohraneniya; 2020 [cited 2020 ijul' 27]. Available from: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d/>. (in Russian)

5. Polson AG, Bass BL, Casey JL. RNK-redaktirovanie antigenoma virusa gepatita del'ta-RNK-adenozin-deaminazoj. *Priroda*. 1996 04 aprel'ja; 380 (6573): 454-6. (in Russian)

6. Wedemeyer H, Manns M. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol*. 2010; 7: 31–40.

7. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011; 378(9785); 73–85.

8. Sellier PO, Maylin S, Brichler S, Berçot B. Hepatitis B virus-hepatitis D virus mother-to-child co-transmission: a retrospective study in a developed country. *Liver Int*. 2018 apr; 38(4): 611-618.

9. Liu J, Wang J, Yan T. Efficacy and safety of telbivudine and tenofovir disoproxil fumarate in preventing hepatitis B vertical transmission: A real-life practice. *Journal of Viral Hepatitis*. 2019 October; 26 (10): 1170-1177.

10. Hou, J, Email Author, Cui F. Management Algorithm for Interrupting Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B. *Virus Clinical Gastroenterology and Hematology*. 2019 September; 17(10): 1929-1936.

11. Ma T, Lee LY, Aw MM, Lee GH. Cost-effectiveness analysis of antiviral treatment for pregnant women with high viral load to prevent hepatitis B virus vertical transmission. *Singapore medical journal*. 2020 January; 61 (1): 24-27.

12. Menner AS, Email Author, Kinkel H. Prevalence and behavioural risk factors for hepatitis B in Upper Dolpo, Nepal. *Journal of Public Health (Germany)*. 2019; 20 (3): 481-488.

13. Hassan-Kadle MA, Email Author, Osman MS. Epidemiology of viral hepatitis in Somalia: Systematic review and meta-analysis study. *World Journal of Gastroenterology*. 2018 14 September; 24(34): 3927-3957.

14. Sanou AM, Benkirane K, Tinto B. Prevalence of Hepatitis B virus and Hepatitis D virus Coinfection in Western Burkina Faso and molecular characterization of the detected virus strains. *J Infect Dis*. 2018 May; 70: 15-19.

15. Ahmad I. Prevalence of Hepatitis B and C Viral Infection Among Pregnant Women in Peshawar, Pakistan. *Hepat Monthly*. 2016 Jun 1; 16(6): e36383/

16. Barros MM, Email A. Hepatitis B and C in pregnant women attended by a prenatal program in an university hospital in Rio de Janeiro, Brazil: Retrospective study of seroprevalence screening. *Gastroenterologia*. 2018 July-September; 55(3): 267-273.

17. Nevzorova T.G. Hronicheskie virusnye gepatity V i S u beremennyh: kliniko-laboratornaja harakteristika s uchetoм sostojaniya antioksidantnoj zashhity, osobennosti techeniya beremennosti i rodov: dis. ... kand. med. nauk. / T.G. Nevzorova. — Moskva. — 2005. — 108 s. (in Russian)

18. Hofstraath SH, Falla AM, Duffell EF, Hahn SJM. 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 Oct; 145(14): 2873-2885.

19. Kozhanova T, Klushkina V, Ilchenko L. Prevalence of hepatitis delta markers in general population of Russian Federation. 14 th International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. 2012 June; 126–127.

20. Uyar Y, Cabar C, Balci A. Seroprevalence of Hepatitis B Virus among Pregnant Women in Northern Turkey. *Hepatitis Monthly*. 2009; 9(2): 146–149.

21. Sloan RD, Strang AL, Ramsay ME. Genotyping of acute HBV isolates from England, 1997–2001. *J Clin Virol*. 2009; 44(2): 157–160.

22. Magomedova Z.M. Perinatal'nye aspekty virusnogo gepatita / Z.M. Magomedova // Vestnik Volgogradskogo Meditsinskogo Universiteta. — 2007. — 3 (23). — S. 16-17. (in Russian)

23. Belopol'skaja M.A. Beremennost' i virusnyj gepatit V / M.A. Belopol'skaja, O.I. Voronina // Vestnik RUDN, seriya Me-

dicina. Akusherstvo i ginekologija. — 2012. — № 5. — S. 465-475. (in Russian)

24. Chotun N, Preiser W, van Rensburg CJ, Point-of-care screening for hepatitis B virus infection in pregnant women at an antenatal clinic: A South African experience. *PLoS One*. 2017 Jul 21; 12(7): 1-11.

25. Sirilert S, Khamrin P, Kumthip K, Malasao R. Placental infection of hepatitis B virus among Thai pregnant women: Clinical risk factors and its association with fetal infection Prenatal Diagnosis. February 2020; 40 (3): 380-386.

26. Fedoseeva L.R. Kliniko-jepidemiologicheskaja harakteristika virusnogo gepatita V u beremennyh v Respublike Saha (Jakutija): dis. ... kand. med, nauk. / L.R. Fedoseeva — Moskva. — 2008. — 92 s. (in Russian)

27. Kushner T, Shaw PA, Kalra A. Incidence, determinants and outcomes of pregnancy-associated hepatitis B flares: A regional hospital-based cohort study. *Liver International*. 2018 5 May; 38: 813-820.

28. Kuvshinova T.D. Prognozirovanie i profilaktika oslozhnenij beremennosti na fone virusnyh gepatitov: dis. ... kand. med, nauk. / T.D. Kuvshinova. — Moskva. — 2008. — 90 s. (in Russian)

29. Lampertico P, Agarwal K, Berg T, Buti M, Janssen HLA, Zoulim F. Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67(2): 370-398.

30. Magomedova Z.M. Kompleksnaja profilaktika oslozhnenij beremennosti i rodov u zhenshhin s virusnym gepatitom v Respublike Dagestan: dis. ... kand. med, nauk. / Z.M. Magomedova. — Volgograd. — 2008. — 86 s. (in Russian)

31. Bzowej NH, Email A, Tran TT. Total Alanine Amino-transferase (ALT) Flares in Pregnant North American Women with Chronic Hepatitis B Infection: Results from a Prospective Observational Study. *American Journal of Gastroenterology*. 2019 August; 114 (8): 1283-1291.

32. Belopol'skaja M.A. Taktika vedenija beremennosti u zhenshhin s hronicheskim gepatitom V / M.A. Belopol'skaja // Vestnik RUDN, serija Medicina. — 2013. — № 5. — S. 235-240. (in Russian)

33. Sone LHE, Voufo RA, Dimodi HT, Kengne M. Prevalence and Identification of Serum Markers Associated with Vertical Transmission of Hepatitis B in Pregnant Women in Yaounde, Cameroon. *Int J MCH AIDS*. 2017; 6(1): 69-74.

34. Wu JC, Choo KB, Chen CM, Chen TZ, Huo TI, Lee SD. Genotyping of hepatitis D virus by restriction-fragment length polymorphism and relation to outcome of hepatitis D. *Lancet*. 1995 Oct 07; 346(8980): 939-41.

35. Unal C, Tanacan A, Ziyadova G. Effect of viral load on pregnancy outcomes in chronic hepatitis B infection. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 1 September 2019; 45(9): 1837-1842.

36. Xu C, Liu J, Liu L, Bi Y, Xu B, Comparison of hepatitis B viral loads and viral antigen levels in child-bearing age women with and without pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Jul 6; 18(1): 292.

37. Pereverten' L.Ju. Kliniko-laboratornaja harakteristika hronicheskikh virusnyh gepatitov u beremennyh / L.Ju. Pereverten', L.Ju. Pereverten', L.S. Matjushkina, E.V. Rachkova // Sovremennye naukoemkie tehnologii. — 2014. — № 1. — S. 66-70. (in Russian)

38. Ihtijarova G.A. Faktory riska perinatal'nyh oslozhnenij po dannym retrospektivnogo analiza / G.A. Ihtijarova, F.M. Ajupova, G.M. Negmatova // Pediatrija. — Tashkent. — 2019. — № 1. — S. 223 — 229. (in Russian)

39. Ushakova R.A. Sovremennye aspekty diagnostiki, lechenija i prognoza techenija gepatitov u detej rannego vozrasta / Ushakova R.A., Kovtun O.P., Bejkin Ja.B. — Ekaterinburg.: Izd-vo UGMU, 2018. — 220 s. (in Russian)

40. Rizzetto M, Canese MG, Gerin JL, London WT, Sly DL, Purcell RH. Peredacha del'ta-antigena, associirovannogo s virusom gepatita V, shimpanze. *J. Infect*. 1980 maj; 141 (5): 590-602. (in Russian)

41. Smedile A, Dentico P, Zanetti A, Sagnelli E, Nordenfelt E, Actis GC, Rizzetto M. Zarazhenie del'ta-agentom u hronicheskikh nositelej HBsAg. *Gastrojenterologii*. 1981 dek; 81(6): 992-7. (in Russian)

42. Taghavi SA, Sedighi S, Mehrabani D, Khademolhosseini F. Hepatitis D in Chronic Active Hepatitis B: Prevalence, Liver Enzyme Levels and Histopathology- an Epidemiological Study in Shiraz, Southern Iran, 2003-2004. *Hepat Mon*. 2008; 8(4): 248 — 51.

43. Baranov V.S. Polimorfizm genov, jekogeneticheskie bolezni i prediktivnaja personalizirovannaja medicina / V.S. Baranov // Zhurn. Jekologicheskaja genetika. — 2011. — T.IX, № 3. — S. 3-14. (in Russian)

44. Jaling Sun. Svjaz' mezhdu polimorfizmom gena faktora rosta jendotelija sosudov i privychnym nevnashivaniem beremennosti: sistematičeskij obzor i metaanaliz / Jaling Sun, Min Chen, Benju Mao, Hianglin Cheng, Hianping Zhang, Chuanxin Hu // Zhurnal dlja nepreryvnogo medicinskogo obrazovanija vrachej. — 2018. — №2. — S. 32-41. (in Russian)

45. Zajcev I.A. Znachenie genotipov virusa gepatita V v kliničeskij praktike / I.A. Zajcev, I.N. Novak, O.E. Zajceva, V.T. Kirienko // Aktual'naâ Infektologija. — 2019. — 7(2). — S. 63-70. (in Russian)

46. Han L, Zhang HW, Xie JX. Ameta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*. 2011; 17(38): 4321 — 4333.

47. Kramvis A, Clements CJ. Implementing a birth dose of hepatitis B vaccine for home de-liveries in Africa-Too soon? *Vaccine*. 2010; 28 (39): 6408 — 6410.

48. Su TH, Chen PJ, Chen TC. The clinical significance of occult hepatitis B trans-fusion in Taiwan — a look-back study. *Transf Med*. 2011; 21: 33 — 41.

49. Candotti D, Opare-Sem O, Rezvan H. Molecular and serological characterization of hepatitis B virus in deferred Ghanaian blood donors with and without elevated alanine amino-transferase. *J Viral Hepat*. 2006; 13: 715 — 724.

50. Daminov T.A. Kliniko-jepidemiologičeskije aspekty genotipov virusa gepatita V vstrečajushhihsja v Uzbekistane / T.A. Daminov, A.I. Kamilov, L.N. Tujchiev, T.R. Hegaj // Voprosy sovremennoj pediatrii. — 2003. — T. 2., №3. — S. 98-100. (in Russian)

51. Niro GA, Smedile A, Andriulli A, Rizzetto M, Gerin JL, Casey JL. The predominance of hepatitis delta virus genotype I among chronically infected Italian patients. *Hepatology*. 1997 Mar; 25(3): 728-34.

52. Wu D. Correlation of viral load of Hepatitis B with the gestation period and the development of diabetes mellitus. *Saudi Journal of Biological Sciences*. December 2019; 26 (8): 2022-2025.

53. Casey JL, Brown TL, Colan EJ, Wignall FS, Gerin JL. A genotype of hepatitis D virus that occurs in northern South America. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1993 Oct 01; 90(19): 9016-20.

54. Hodzhaeva M. Virus gepatita D v Uzbekistane / M. Hodzhaeva, N. Ibodullaeva, A Hikmatullaeva // The Lancet Gastroenterology and hepatology. — 2020. — T. 5, Vypusk 3. — S. 238-240. (in Russian)

Авторский коллектив:

Ахмедова Мубарахон Джалиловна — профессор кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, д.м.н.; тел.: +998-98-301-05-93, e-mail: tmainfection@mail.ru

Ташпулатова Шахноза Абдуллахатовна — доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, к.м.н.; тел.: +998-90-960-90-76, e-mail: tashpulatova.shaknoza@bk.ru

Ихтиярова Гулчехра Акмаловна — заведующая кафедрой акушерства и гинекологии Бухарского медицинского института, д.м.н.; тел.: +998-90 718-19-17, e-mail: ixtiyarova7272@mail.ru

Каримова Мавлуда Турапжановна — доцент кафедры инфекционных и детских инфекционных болезней Ташкентской медицинской академии, к.м.н.; тел.: +998-94-619-45-35, e-mail: tmainfection@mail.ru