



Хронический гепатит В у беременных: тактика назначения противовирусной терапии

Богомолов П.О. • Мациевич М.В. • Кокина К.Ю. • Воронкова Н.В. • Кузьмина О.С. • Буеверов А.О.

Лечение хронического гепатита В во время беременности представляется крайне сложной задачей. Несмотря на проводимую иммунопрофилактику, значительная доля детей, рожденных от матерей с высокой вирусемией, оказываются инфицированными вирусом гепатита В. Накопленные данные позволяют предположить, что противовирусная терапия в III триместре беременности является эффективным

вмешательством при неудачной иммунопрофилактике. Для минимизации воздействия на плод аналогов нуклеотидов и нуклеозидов противовирусная терапия во время беременности должна назначаться матерям с высоким риском прогрессирования заболевания и/или декомпенсации инфекции, обусловленной вирусом гепатита В. Полученные данные по безопасности свидетельствуют о том, что телбивудин

и тенофовир могут использоваться во время беременности. Тем не менее проведение противовирусной терапии требует тщательной оценки рисков и пользы.

Ключевые слова: хронический гепатит В, беременность, HBeAg, аналоги нуклеотидов и нуклеозидов, противовирусная терапия, иммунопрофилактика, влияние на плод.

Сегодня в мире насчитывается около 2 млрд человек с хронической инфекцией, вызванной вирусом гепатита В, причем 350 млн из них страдают хроническим гепатитом В, а большинство являются бессимптомными носителями австралийского антигена (HBsAg). До 50% всех новых случаев заражения вирусом гепатита В обусловлено вертикальным путем инфицирования [1]. Большинство (75%) лиц с хроническим гепатитом В проживают в Азиатско-Тихоокеанском регионе, эндемичном по распространению инфекции [2, 3]. В России инфекция, вызванная вирусом гепатита В, встречается у 2–7% населения [1].

Беременность представляет собой гормон-индуцированное иммунотолерантное состояние, ассоциированное с высоким уровнем

Настоящая статья впервые опубликована в 2013 г.: Богомолов П.О., Мациевич М.В., Воронкова Н.В., Буеверов А.О., Шерстнева С.В. Ведение беременных с хронической HBV-инфекцией. *Инфекционные болезни.* 2013;11(3):72–7. Текст статьи публикуется с изменениями и дополнениями.

кортикостероидных гормонов и сопровождающееся модуляцией выработки цитокинов в качестве иммунного ответа. Установлено, что несмотря на отсутствие нарастания вирусной нагрузки во время беременности, аланинаминотрансфераза имеет тенденцию к увеличению на поздних сроках беременности и в послеродовом периоде [4, 5]. Резкое снижение уровня кортикостероидов после родов может создать благоприятные условия для активации вируса гепатита В [6, 7, 8]. Незначительное повышение уровня трансаминаз – довольно редкое явление, обычно не сказывающееся на течении хронического гепатита В в процессе беременности, однако увеличение цитолиза более чем в 5 раз от исходного уровня и более чем в 10 раз от верхней границы нормы может наступить в первые несколько месяцев



после родов [7, 8]. По некоторым наблюдениям, послеродовое увеличение цитолиза может способствовать HBeAg-сероконверсии в 12–17% случаев [6].

Реализация универсальной программы скрининга беременных и пассивно-активная иммунопрофилактика новорожденных позволили сократить передачу вируса гепатита В на 5–10%. Тем не менее до 30% детей, рожденных от матерей с высокой вирусемией, оказываются резистентными к проводимой иммунопрофилактике [9]. Согласно результатам исследований, сывороточный уровень дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) вируса гепатита В у матери является независимым фактором риска неудачной иммунопрофилактики [10, 11, 12]. Кроме того, высказывались предположения, что HBeAg-позитивный хронический гепатит В у матери может выступать предиктором инфицирования плода [11], однако эта гипотеза не нашла своего подтверждения в более поздних исследованиях [10, 12].

Результаты недавно проведенного крупномасштабного исследования, включающего 17 951 наблюдение, показали, что существует линейная корреляция между неудачной иммунопрофилактикой и уровнем вирусемии у матери [12]. Этим объяснялось увеличение случаев неэффективных профилактических мероприятий по мере роста частоты высокой вирусемии у матери – более 10^6 коп/мл. В согласительном документе экспертов Первого международного симпозиума по гепатиту В у определенных групп населения (First International Symposium on Hepatitis B Infection in Special Population; Пекин, 17–18 апреля 2009 г.) рекомендовано применение противовирусных препаратов для профилактики передачи вируса гепатита В от матери плоду при уровне вирусной ДНК более 10^6 коп/мл ($> 200\,000$ МЕ/мл) в III триместре беременности [13].

По статистике, у большинства беременных с высокой вирусемией выявляется хорошо компенсированный хронический гепатит В. В соответствии с существующими стандартами терапии пациенты в фазе иммунной толерантности должны подвергаться мониторингу без какого-либо лечения [14, 15]. Тем не менее в III триместре беременности и, возможно, на более ранних сроках противовирусная терапия назначается как для профилактики передачи инфекции от матери плоду, так и для исключения ее активации

Богомолов Павел Олегович – канд. мед. наук, руководитель Московского областного гепатологического центра; заместитель главного врача по клинико-диагностической работе¹

Мацевич Мария Владиславовна – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения гастроэнтерологии и гепатологии¹
✉ 127349, г. Москва, Алтуфьевское шоссе, 92–347, Российская Федерация.
Тел.: +7 (925) 100 51 22.
E-mail: macievich@gmail.com

Коккина Ксения Юрьевна – врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела¹

Воронкова Наталья Васильевна – канд. мед. наук, врач-инфекционист гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела¹

Кузьмина Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, заведующая гепатологическим отделением консультативно-диагностического отдела¹

Буевров Алексей Олегович – д-р мед. наук, профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей, вед. науч. сотр. научно-исследовательского отдела инновационной терапии научно-исследовательского центра²

в антенатальном периоде [13, 14]. Подобные заключения сделаны на основании многочисленных исследований по оценке эффективности противовирусной терапии во время беременности, применяемой для профилактики трансмиссии вируса гепатита В.

Вопросы безопасности противовирусной терапии

Наиболее критической стадией развития эмбриона считается I триместр беременности – период органогенеза с 4-й по 14-ю неделю беременности. В это время воздействие тератогенных препаратов может привести к врожденным дефектам развития. В 1979 г. Федеральное агентство по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration – FDA) реализовало требования к маркировке каждого лекарственного препарата, отнеся его к одной из пяти категорий, выделенных на основании данных о безопасности при применении во время беременности (табл. 1). Большинство противовирусных препаратов для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита В, подпадают под категорию C. Только тенофовиру и телбивудину присвоена категория В. Эта система может существенно упростить сложности, связанные с оценкой риска воздействия химического вещества на плод при его использовании для лечения заболеваний матери во время беременности.

Основанная в 1989 г. целевая группа по использованию антиретровирусных препаратов у беременных (Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee) провела оценку безопасности и тератогенных эффектов препаратов, используемых для лечения ВИЧ-инфекции [16]. Данные исследований подтверждают, что доля врожденных дефектов, связанных с применением ламивудина и тенофовира во время беременности, была сопоставима с таковой в общей популяции (табл. 2). Ограничениями изучения воздействий антиретровирусных препаратов являются отсутствующие данные долгосрочного наблюдения за рожденными детьми. Кроме того, не существует каких-либо сведений о проценте невынашивания беременности и случаях рождения детей с задержкой развития.

Среди беременных с хроническим гепатитом В, включенных в проспективные

¹ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация

**Таблица 1.** Категории токсичности препаратов противовирусной терапии, принимаемых во время беременности (классификация FDA)

Категория	Влияние на плод	Препараты противовирусной терапии
A	Результаты контролируемых исследований не выявили риска для плода в I триместре беременности; отсутствуют данные о возникновении риска в последующих триместрах беременности	–
B	Результаты исследований на животных не выявили риска для плода; результаты контролируемых исследований на беременных женщинах или животных не выявили побочного действия препарата на плод; контролируемые исследования на беременных не выявили риска для плода в любом триместре беременности	Телбивудин, тенофовир
C	Результаты исследований на животных выявили отрицательное воздействие на плод; контролируемые исследования на людях не проводились; потенциальная польза от применения препарата у беременных превышает потенциальный риск для плода	Ламивудин, энтекавир, адефовир
D	Имеются данные об отрицательном влиянии препарата на плод, полученные в ходе контролируемых и постмаркетинговых исследований, однако потенциальная польза от применения препарата у беременных может превышать потенциальный риск для плода	–
X	Результаты контролируемых и постмаркетинговых исследований на животных и/или людях выявили аномалии развития плода; риск, связанный с использованием препарата у беременных женщин, абсолютно превышает потенциальную пользу	Интерферон

Таблица 2. Данные о токсичности противовирусных препаратов, принимаемых во время беременности (Источник – [16] с изменениями)

Препараты противовирусной терапии	Категория токсичности (классификация FDA)	Количество врожденных дефектов при применении в I триместре / общее количество живорожденных, n (%)	Количество врожденных дефектов при применении во II и III триместрах / общее количество живорожденных, n (%)
Ламивудин	C	142/4527 (3,1)	207/7244 (2,9)
Тенофовир	B	58/2452 (2,4)	25/1191 (2,1)
Телбивудин	B	0/10	0/9
Энтекавир	C	2/58	0/2
Адефовир	C	0/48	0/0
Пегилированный интерферон	X	Неизвестно	Неизвестно

исследования, аномалии развития плода встречались крайне редко. Так, из 89 детей, рожденных от матерей, получавших во время беременности ламивудин, только у 1 ребенка был дефект межжелудочковой перегородки, аномалия Эпштейна и пневмоторакс [9]. Похожие результаты показали исследования по оценке безопасности телбивудина [12, 17, 18]. На большом клиническом материале (700 наблюдений) проведено сравнительное исследование безопасности применения телбивудина и ламивудина при беременности, в качестве контроля использовались данные пациенток, не получавших противовирусного лечения. Оказалось, что в группе противовирусной терапии лишь 0,97% детей имели врожденные дефекты развития, в группе контроля – 1,7% ($p > 0,05$) [19]. Стоит отметить, что во

всех вышеперечисленных исследованиях период наблюдения за здоровьем новорожденных детей составил в среднем 52 недели [9, 17, 18, 19], то есть оценка безопасности в долгосрочной перспективе не проводилась. Другие неблагоприятные последствия, отмеченные при использовании аналогов нуклеотидов и нуклеозидов во время беременности, включают молочно-кислый ацидоз и острую жировую дистрофию печени. Молочно-кислый ацидоз, будучи серьезным и потенциально смертельным осложнением, приводящим к гибели плода, регистрировали достаточно редко. Существуют данные о развитии фатального лактоацидоза у грудных детей, матери которых принимали во время беременности антиретровирусные препараты. Подобных случаев у младенцев, рожденных матерями с хроническим



гепатитом В, принимающими противовирусную терапию, не зафиксировано [20, 21].

На основании данных недавнего крупного исследования DART (Development of AntiRetroviral Therapy in Africa), использование тенофовира во время беременности не увеличивает риск развития патологии почек, врожденных дефектов развития или задержки роста детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей [22]. Среди 226 живорожденных не отмечалось увеличения доли младенцев, умерших вскоре после рождения (3%), а также детей с врожденными дефектами (3%). Все младенцы были ВИЧ-негативны, с нормальным ростом, функцией почек и без переломов костей в возрасте до 4 лет.

Назначение противовирусной терапии для повышения эффективности иммунопрофилактики

Как было сказано выше, иммунопрофилактика является недостаточно эффективным вмешательством при высокой вирусемии у матери (более 10^6 коп/мл или 200 000 МЕ/мл) [12, 17, 19, 23]. Тем не менее появляется все больше свидетельств в пользу уменьшения риска передачи инфекции путем снижения материнской вирусемии в перинатальном периоде при использовании ламивудина, телбивудина или тенофовира в III триместре беременности [9, 17, 19, 23, 24]. По применению остальных аналогов нуклеотидов и нуклеозидов во время беременности существуют весьма ограниченные сведения.

Оценка результатов исследования эффективности телбивудина в дозе 600 мг в сутки для предотвращения передачи вируса гепатита В от матери плоду показала отсутствие случаев рождения HBsAg-позитивных детей в этой группе ($n=229$), в то время как у матерей, не получавших противовирусного лечения ($n=94$), HBsAg-позитивные дети родились в 8% случаев [17]. Терапия проводилась с 20-й по 32-ю неделю гестации у женщин с концентрацией ДНК вируса гепатита В более 10^7 коп/мл, при этом всем рожденным детям была проведена соответствующая иммунопрофилактика. Никаких межгрупповых различий при оценке развития плода и оценке состояния новорожденного по шкале Апгар выявлено не было.

Точкой приложения тенофовира является ВИЧ-инфекция, а также ее сочетание с вирусом гепатита В. На данный момент накоплено недостаточно данных о применении тенофовира в качестве монотерапии хронического гепатита В во время беременности. Терапия тенофовиром в дозе 300 мг/сут была проведена

HBsAg-позитивным женщинам с концентрацией ДНК вируса гепатита В более 10^7 коп/мл в III триместре беременности [24]. Все рожденные дети получали специфический иммуноглобулин и трехкратную вакцинацию. Кроме того, отмечено значительное снижение сывороточной концентрации ДНК вируса гепатита В во время родов по сравнению с исходным значением. Все дети оказались HBsAg-негативными. Ни у одного ребенка не было выявлено пери- и постнатальных осложнений, а также врожденных дефектов.

Проблема развития резистентности

Вследствие малой продолжительности терапии ламивудином и телбивудином (8–12 недель) в III триместре беременности резистентность к этим препаратам при лечении беременных, ранее не получавших противовирусной терапии, развивается крайне редко [9, 17, 19, 24]. Для лечения пациентов при наличии соответствующих показаний рекомендовано использование тенофовира в связи с его благоприятным профилем безопасности и потенциально высокой активностью в подавлении вирусной репликации. Европейской ассоциацией по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL) и Американской Ассоциацией по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD) терапия тенофовиром отнесена к первой линии [14, 15]. Кроме того, смена противовирусного препарата на тенофовир признана более эффективной тактикой терапии беременных с уже развившейся резистентностью к аналогам нуклеозидов [9].

Цирроз печени и беременность

Матери с исходным циррозом печени, обусловленным хроническим гепатитом В, имеют высокий риск перинатальных осложнений. Результаты популяционного исследования (период наблюдения – с 1993 по 2005 г.) показали, что риск развития печеночной недостаточности во время беременности у женщин с циррозом печени в среднем равен 15% [25]. Материнская смертность и перинатальная гибель плода в подобных случаях составляют 1,8 и 5,2% соответственно. Приведенные данные служат веским основанием для более раннего назначения противовирусной терапии во время беременности или продолжения уже начатого до наступления беременности лечения. Хотя подобная тактика сопряжена с более частыми случаями недоношенности и отставанием детей в росте, она способствует уменьшению риска развития гестационной гипертензии,



отслойки плаценты, кровотечений во время родов – осложнений, вносящих существенный вклад в материнскую смертность. Препаратом выбора в данном случае является тенофовир.

Иммунотолерантный гепатит и беременность

Назовем показания к назначению противовирусной терапии у пациенток с хроническим гепатитом В в фазе иммунной толерантности: уровень вирусии более 10^6 коп/мл в конце II триместра беременности, рождение ребенка с предшествующей неэффективной иммунопрофилактикой, предшествующие преждевременные роды. В качестве монотерапии может быть назначен ламивудин, телбивудин или тенофовир. Лечение может быть прекращено на 4-й неделе послеродового периода или раньше – при необходимости грудного вскармливания. Для исключения перехода заболевания в иммуноактивную фазу следует тщательно контролировать уровень трансаминаз каждые 4–6 недель после родов на протяжении как минимум 12 недель после окончания приема противовирусной терапии.

Противовирусная терапия и грудное вскармливание

Несмотря на то что HBsAg был обнаружен в грудном молоке, грудное вскармливание не увеличивает риск передачи вируса гепатита В по сравнению с искусственным вскармливанием. Исследования, проведенные с этой целью, не показали связи между естественным вскармливанием младенцев матерями, инфицированными вирусом гепатита В, и развитием у детей хронического гепатита В [26, 27]. Таким образом,

новорожденные, которым введен иммуноглобулин и проведен первый этап вакцинации от гепатита В, могут находиться на естественном вскармливании [14, 15]. В случае продолжения противовирусной терапии в послеродовом периоде грудное вскармливание не рекомендовано из-за отсутствия полноценных сведений о влиянии принимаемых препаратов на рост и развитие новорожденного. По некоторым данным, грудное молоко, содержащее более низкие концентрации тенофовира, чем сыворотка крови матери, принимающей этот препарат, теоретически минимизирует биологическое воздействие химического вещества на организм младенца в сравнении с таковым в период антенатального развития [28].

Заключение

Противовирусная терапия у беременных остается сложной задачей и требует индивидуальной и детальной оценки рисков лекарственного воздействия на плод в сопоставлении с преимуществами лечения. К положительным эффектам противовирусной терапии можно отнести существенное снижение случаев передачи вируса гепатита В от матери плоду у пациенток с высокой вирусемией, а также обеспечение терапевтического контроля хронического гепатита В в качестве профилактики прогрессирования фиброза/цирроза печени. Наконец, использование противовирусной терапии в сочетании с иммунопрофилактикой рожденных детей представляется оптимальной стратегией для реализации в качестве универсальной программы, так как успех такого вмешательства может внести значительный вклад в достижение конечной цели – глобальной ликвидации вирусного гепатита В. ☺

Литература / References

1. World Health Organisation. Hepatitis B. [Accessed 28 November 2014]. Available from: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index1.htm>
2. Ozaras R, Inanc Balkan I, Yemisen M, Tabak F. Epidemiology of HBV subgenotypes D. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2015;39(1):28–37. doi: 10.1016/j.clinre.2014.06.005.
3. Bissinger AL, Fehrle C, Werner CR, Lauer UM, Malek NP, Berg CP. Epidemiology and genotyping of patients with chronic hepatitis B: genotype shifting observed in patients from Central Europe. *Pol J Microbiol.* 2015;64(1):15–21.
4. Söderström A, Norkrans G, Lindh M. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and postpartum: aspects on vertical transmission. *Scand J Infect Dis.* 2003;35(11–12):814–9.
5. Tan HH, Lui HF, Chow WC. Chronic hepatitis B virus (HBV) infection in pregnancy. *Hepatol Int.* 2008;2(3):370–5. doi: 10.1007/s12072-008-9063-4.
6. Lin HH, Wu WY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B post-partum e antigen clearance in hepatitis B carrier mothers: correlation with viral characteristics. *J Gastroenterol Hepatol.* 2006;21(3):605–9.
7. ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat.* 2008;15(1):37–41.
8. Yang YB, Li XM, Shi ZJ, Ma L. Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report. *World J Gastroenterol.* 2004;10(15):2305–6.
9. Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, Zhang SL, Qiao FY, Campbell F, Chang CN, Gardner S, Atkins M. Lamivudine in late pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Viral Hepat.* 2009;16(2):94–103. doi: 10.1111/j.1365-2893.2008.01056.x.
10. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, Glass A, Kidson BL, Heron LG, Maley MW, Ayres A, Locarnini SA, Levy MT. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust.* 2009;190(9):489–92.
11. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, Xu JQ, Men K, Zhang JX, Liu ZH, Wang FS. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepati-



- tis B virus: a case-control study. *J Med Virol.* 2002;67(1):20–6.
12. Schillie S, Walker T, Veselsky S, Crowley S, Dusek C, Lazaroff J, Morris SA, Onye K, Ko S, Fenlon N, Nelson NP, Murphy TV. Outcomes of infants born to women infected with hepatitis B. *Pediatrics.* 2015;135(5):e1141–7. doi: 10.1542/peds.2014-3213.
 13. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, Zou HB, Liang XF, Li J, Tong MJ. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(5):452–9. doi: 10.1016/j.cgh.2011.10.041.
 14. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2012;10(5):167–85. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.010.
 15. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology.* 2009;50(3):661–2. doi: 10.1002/hep.23190.
 16. Antiviral Pregnancy Registry (APR). Antiviral Pregnancy Registry Interim Report 1, 1 January 1989 through 1 January 2015. Available from: http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf
 17. Han GR, Cao MK, Zhao W, Jiang HX, Wang CM, Bai SF, Yue X, Wang GJ, Tang X, Fang ZX. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatol.* 2011;55(6):1215–21. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.032.
 18. Pan CQ, Han GR, Jiang HX, Zhao W, Cao MK, Wang CM, Yue X, Wang GJ. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012;10(5):520–6. doi: 10.1016/j.cgh.2012.01.019.
 19. Zhang H, Pan CQ, Pang Q, Tian R, Yan M, Liu X. Telbivudine or lamivudine use in late pregnancy safely reduces perinatal transmission of hepatitis B virus in real-life practice. *Hepatology.* 2014;60(2):468–76.
 20. Alimenti A, Burdge DR, Ogilvie GS, Money DM, Forbes JC. Lactic acidemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants exposed to perinatal antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(9):782–9.
 21. Shah I. Lactic acidosis in HIV-exposed infants with perinatal exposure to antiretroviral therapy. *Ann Trop Paediatr.* 2009;29(4):257–61. doi: 10.1179/027249309X12547917868880.
 22. Gibb DM, Kizito H, Russell EC, Chidziva E, Zalwango E, Nalumenya R, Spyer M, Tumukunde D, Nathoo K, Munderi P, Kyomugisha H, Hakim J, Grosskurth H, Gilks CF, Walker AS, Musoke P; DART trial team. Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial. *PLoS Med.* 2012;9(5):e1001217. doi: 10.1371/journal.pmed.1001217.
 23. Han GR, Jiang HX, Zhao W, Ge CY, Xu CL, Pan C. Lamivudine use in the 2nd or 3rd trimester of pregnancy has similar efficacy in preventing vertical transmission of chronic hepatitis B in highly viremic mothers. *Hepatology.* 2011;54(5):479A.
 24. Pan CQ, Mi LJ, Bunchorntavakul C, Karsdon J, Huang WM, Singhvi G, Ghany MG, Reddy KR. Tenofovir disoproxilfumarate for prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection by highly viremic pregnant women: a case series. *Dig Dis Sci.* 2012;57(9):2423–9. doi: 10.1007/s10620-012-2187-3.
 25. Shaheen AA, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. *Liver Int.* 2010;30(2):275–83. doi: 10.1111/j.1478-3231.2009.02153.x.
 26. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet.* 1975;2(7938):740–1.
 27. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercey B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol.* 2002;99(6):1049–52.
 28. Van Rompay KK, Hamilton M, Kearney B, Bischofberger N. Pharmacokinetics of tenofovir in breast milk of lactating rhesus macaques. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49(5):2093–4.

Chronic hepatitis B virus infection in pregnancy: strategies of antiviral therapy

Bogomolov P.O. • Matsievich M.V. • Kokina K.Yu. • Voronkova N.V. • Kuz'mina O.S. • Bueverov A.O.

Treatment of chronic hepatitis B during pregnancy is an extremely complicated issue. Despite implementation of immune prophylaxis, a significant proportion of babies born by mothers with high viral load are infected by hepatitis B virus. Cumulative data suggest that antiviral therapy in the 3rd trimester of pregnancy is an effective intervention in the event of unsuccessful immune prophylaxis. To minimize fetal effects of nucleoside and nucleotide analogues, antiviral therapy during

pregnancy should be administered to mothers with high risk of disease progression and/or uncontrolled hepatitis B virus infection. The safety data obtained indicate that telbivudine and tenofovir can be used during pregnancy. Nevertheless, antiviral therapy requires a thorough assessment of the risk to benefit ratio.

Key words: chronic hepatitis B, pregnancy, HBeAg, nucleotide and nucleoside analogues, antiviral therapy, immune prophylaxis, fetal effects.

Bogomolov Pavel Olegovich – PhD, Head of the Moscow Regional Hepatology Center; Deputy Chief Physician in Clinical and Diagnostic Operations¹

Matsievich Mariya Vladislavovna – PhD, Research Fellow, Department of Gastroenterology and Hepatology¹

✉ 92–347 Altuf'evskoe shosse, Moscow, 127349, Russian Federation. Tel.: +7 (925) 100 51 22. E-mail: macievich@gmail.com

Kokina Kseniya Yur'evna – Gastroenterologist, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department¹

Voronkova Natal'ya Vasil'evna – PhD, Specialist in Infectious Diseases, Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department¹

Kuz'mina Ol'ga Sergeevna – PhD, Head of the Hepatology Department, Consultative and Diagnostics Department¹

Bueverov Aleksey Olegovich – MD, PhD, Professor, Chair of Medical and Social Expert Assessment and Out-Patient Therapy of the Postgraduate Medical Training Faculty, Leading Research Fellow, Department of Research on Innovative Therapy, Research Center²

¹ Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation