УДК: 616.36-006.6:616-073
DOI: 10.70948/1694-8459-2025-1(9)-110-116

СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ

Жакишова Э. А., Суранбаева Г. С.

Национальный госпиталь МЗ КР

Аннотация: *Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является преобладающим типом первичного рака печени, который является крайне неоднородным с точки зрения молекулярных и клеточных признаков. Рассматривается современное понимание методов обнаружения ГЦК, кроме того, обсуждаются биомаркеры для обнаружения и диагностики, прогнозирования и ответа на лечение. Несмотря на ключевую роль биомаркеров в диагностическом обследовании, прогнозировании и процессе принятия решений у пациентов с ГЦК, постепенно растет роль визуализации. Сегодня, визуализация печени переходит от чисто качественной к количественной парадигме, постепенно ориентируясь на более широкую оценку печени и ее функции.*

Ключевые слова: *гепатоцеллюлярная карцинома, биомаркеры, диагностика.*

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРДЫК КАРЦИНОМАНЫН ЗАМАНБАП ДИАГНОСТИКАСЫ

Жакишева Э.А., Суранбаева Г.С.

Кыргыз Республикасынын ССМ Улуттук госпиталы, Бишкек ш.

Аннотация: *Гепатоцеллюлярдык карцинома (ГЦК) боордун негизги рак түрү болуп саналат жана молекулалык жана клеткалык белгилери боюнча өтө ар түрдүү экенин көрсөттү. Бул макалада ГЦКны аныктоо ыкмалары боюнча азыркы түшүнүктөр каралып, аныктоо жана диагноз коюу, прогноз берүү жана дарылоого болгон жоопту аныктоодо колдонулуучу биомаркерлер талкууланат. ГЦКсы бар бейтаптарды диагностикалоодо, прогноздоодо жана чечим кабыл алуу процессинде биомаркерлер маанилүү ролду ойносо да, визуализациянын ролу акырындык менен өсүп жатат. Азыркы учурда боорду визуализациялоо сапаттык ыкмадан сандык ыкмага өтүп, боордун жалпы абалын жана анын функцияларын кеңири баалоого багыт алууда.*

Негизги сөздөр: *гепатоцеллюлярдык карцинома, биомаркерлер, диагностика.*

MODERN DIAGNOSTICS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Zhakisheva E.A. Suranbaeva G.C.

Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, Bishkek

Abstract: *Hepatocellular carcinoma (HCC) is the predominant type of primary liver cancer, which is highly heterogeneous in terms of molecular and cellular features. This article reviews the current understanding of HCC detection methods, and discusses biomarkers for detection and diagnosis, prognosis and treatment response. Despite the key role of biomarkers in the diagnostic workup, prognosis, and decision-making process in patients with HCC, the role of imaging is gradually increasing. Today, liver imaging is moving from a purely qualitative to a quantitative paradigm, gradually focusing on a broader assessment of the liver and its function.*

Key words: *hepatocellular carcinoma, biomarkers, diagnostics.*

Введение

Рак печени является третьим по летальности видом рака в мире, причем гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенным подтипом, на который приходится 90% случаев. ГЦК чаще всего развивается у пациентов с анамнезом цирроза из-за вирусных гепатитов B и C (HBV, HCV), хронических заболеваний печени, таких как неалкогольная жировая болезнь печени, алкогольная болезнь печени и метаболические заболевания, включая диабет. Другими менее распространенными факторами риска являются гемохроматоз, аутоиммунный гепатит и воздействие определенных токсинов окружающей среды. ГЦК часто сложно диагностировать из-за отсутствия или неоднозначности симптомов. Гетерогенность ГЦК на молекулярном и гистологическом уровнях способствует сложности диагностики и лечения. Следовательно, знания о биомаркерах ГЦК для стадирования и прогнозирования, определения минимальной остаточной болезни, а также использования для мониторинга ответа на системную терапию имеют решающее значение [1]. Идеальным биомаркером ГЦК может считаться тот, который позволяет врачам диагностировать бессимптомных пациентов и может широко использоваться в процессе скрининга.

Цель исследования: провести анализ публикаций, посвященных скринингу и диагностике ГЦК.

Материалы исследования

По базе информационно-аналитических систем PubMed, Scopus и Cochrane проведен поиск научных публикаций и клинических рекомендаций по скринингу и диагностике ГЦК согласно ключевым словам: «гепатоцеллюлярная карцинома», «рак печени», «биомаркеры», «диагностика», «визуализация».

Результаты исследования и их обсуждение

Сывороточный альфа-фетопротеин (АФП) считается наиболее полезным биомаркером для оценки ГЦК с тех пор, как он был обнаружен в сыворотке пациентов с ГЦК в 1964 году [2]. Обычно он вырабатывается во время внутриутробного и неонатального развития печенью, желточным мешком и в небольших концентрациях желудочно-кишечным трактом [3]. Сывороточный АФП достигает максимальной концентрации 3 г/л на 13–16 неделе внутриутробной жизни, с последующим снижением до следовых значений [3]. Аномально высокие концентрации АФП коррелируют с развитием нескольких злокачественных заболеваний, в частности, ГЦК, и используется не только для скрининга и диагностики ГЦК, а также для прогнозирования и мониторинга ответа на лечение. Роль АФП сохраняется на протяжении пяти основных фаз лечения ГЦК: раннее выявление путем скрининга пациентов с высоким риском; как часть программы стратификации риска для выбора оптимальной терапии; выявление минимального остаточного заболевания после резекции, которое может выиграть от адъювантной терапии; часть стратегии наблюдения после резекции для мониторинга рецидива; и для помощи в выборе терапевтических агентов, к которым опухоли могут быть более чувствительны. Однако его использование и широкое применение значительно ограничены, поскольку крупные многоцентровые исследования ГЦК продемонстрировали, что до 40–60% всех пациентов с ГЦК имеют отрицательный АФП, что снижает его полезность в качестве автономного биомаркера [4,5]. Биомаркеры также включены в недавно опубликованную модель стадирования BCLC в 2022 году. Кроме того, обновление включает применение иммунотерапии для пациентов с запущенным заболеванием, что еще больше подчеркивает необходимость простых и точных методов прогнозирования и мониторинга ответа на лечение [6]. Оптимальная система стадирования должна дать точный прогноз, а также помочь в решении вопроса выбора терапии ГЦК. Несколько существующих систем стадирования, включая BCLC и систему стадирования Cancer of the Liver Italian Program (CLIP), включили биомаркеры функции печени, включая билирубин, международное нормализованное отношение (МНО) и креатинин, а также опухолевый маркер АФП. Обновленные руководства в 2022 году включают рекомендацию по

использованию шкалы альбумин-билирубин (ALBI) для помощи в стратификации дисфункции печени, а также использование АФП для выявления пациентов с высоким риском рецидива. Международная многоцентровая валидация по стадиям BCLC показала, что оценка ALBI была значимым предиктором общей выживаемости после хирургической резекции (P<0,001), трансартериальной химиоэмболизации (TACE) (P < 0,001) и системной терапии (P < 0,001) и не зависела от стадии BCLC [7].

Однако вполне вероятно, что другие более новые биомаркеры, такие как полученные с помощью жидкой биопсии, обеспечат прогностическую силу, необходимую для таких применений, как обнаружение рецидива и прогнозирование ответа на лечение. Жидкая биопсия обеспечивает не только множество потенциальных биомаркеров, включая циркулирующие опухолевые клетки и бесклеточную РНК/ДНК, но и возможность исследовать мутационные характеристики опухоли с помощью секвенирования следующего поколения. Хотя ранние доказательства подтверждают потенциальное воздействие многих новых биомаркеров, валидация в крупных клинических испытаниях отсутствует.

Протромбин, вызванный отсутствием витамина K II (PIVKA II), известный как Des-γ-карбоксипротромбин (DCP), представляет собой аномальную молекулу протромбина, уровень которой повышается при ГЦК. В процессе злокачественной трансформации в гепатоцитах нарушается работа системы карбоксилазы, зависящей от витамина K [8]. Хотя DCP продемонстрировал определенный потенциал в качестве сывороточного биомаркера для ранней диагностики ГЦК, эта возможность требует дальнейшего изучения, особенно в сочетании с АФП. Глипикан-3 (GPC3) принадлежит к семейству глипиканов гепарансульфатных протеогликанов и обычно отсутствует в здоровых и незлокачественных гепатоцитах. Интересно, что GPC3, по-видимому, функционирует по-разному при различных видах рака; в то время как GPC3 подавляется при раке груди, раке яичников и аденокарциноме легких, он повышается при ГЦК [8]. Более конкретно, GPC3 оценивали при диагностике ранней стадии ГЦК (BCLC 0 и A или стадия I по TNM), и наблюдаемая объединенная чувствительность и специфичность сывороточного GPC3 составляли 55,1% и 97,0% соответственно. Для сравнения, объединенная чувствительность и специфичность АФП для того же исследования составляли 34,7% и 87,6% соответственно [9].

Остеопонтин (OPN), также известный как протеинфосфатаза, представляет собой гликофосфопротеин, связывающий интегрин, который сверхэкспрессируется во многих различных типах злокачественных новообразований, включая рак легких, молочной железы и толстой кишки. Обычно OPN экспрессируется в эпителии желчных протоков, звездчатых клетках и клетках Купфера, но не в гепатоцитах [10]. Однако повышенная экспрессия сывороточного OPN была зарегистрирована у пациентов с ГЦК [10]. В метаанализе объединенная чувствительность и специфичность OPN составляли 86% для всех стадий ГЦК [11].

Белок Гольджи-73 (GP73) — это специфический для аппарата Гольджи мембранный белок II типа, который обычно экспрессируется в эпителиальных клетках различных типов тканей человека, но не в гепатоцитах. Однако GP73 обнаруживается в сыворотке пациентов с заболеваниями печени, в частности, с ГЦК [12]. Хотя эти исследования показали, что чувствительность GP73 была выше, чем у АФП при диагностике ранней стадии ГЦК, повышение уровня сывороточного GP73 остается умеренным у носителей вируса и пациентов с циррозом, GP73 все равно следует исследовать как потенциальный биомаркер для диагностики ранней стадии ГЦК у этих пациентов [12].

В литературе упоминаются и другие биомаркеры, представляющие интерес, такие как антиген плоскоклеточной карциномы (SCCA), аннексин A2, растворимый рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (suPAR), мидкин (MDK), рецепторная тирозинкиназа, тиоредоксины (TRX), которые продемонстрировали высокую чувствительность и специфичность в выявлении ранней стадии ГЦК [13]. Однако текущие данные свидетельствуют о том, что ни

один биомаркер в отдельности не имеет оптимальной чувствительности и специфичности для обнаружения ГЦК, особенно на ранних стадиях развития. Однако даже если какой-либо из обсуждаемых маркеров хорошо работает в качестве биомаркеров, терапевтическая эффективность остается низкой, особенно при отсутствии визуализации.

Ультразвуковая (УЗ) визуализация обычно применяется в дополнение к АФП или вместо него для выявления небольших опухолей печени <3 см. Его широкое применение в качестве инструмента наблюдения связано с его неинвазивной природой, высокой доступностью и низкой стоимостью. Американская ассоциация по изучению заболеваний печени рекомендует пациентам с высоким риском ГЦК проводить УЗИ печени дважды в год [14]. Хотя ультразвук является наиболее удобным рутинным методом наблюдения, его чувствительность составляет всего 50%, а специфичность — более 90%. Однако его обнаружение ограничивается ранними поражениями и опухолевыми узлами, что может сократить терапевтическое окно [15]. Очаги ГЦК обычно гипоэхогенны относительно окружающих тканей, если они менее 3 см. Более крупные очаги, как правило, гиперэхогенны с инфильтративным или мозаичным рисунком, которые могут быть окружены тонкой гипоэхогенной фиброзной капсулой. Различия в сонографическом виде существуют в результате наличия жира, кальция и некроза. Допплеровская оценка воротной вены может помочь дифференцировать мягкий тромб от опухолевой инвазии. Злокачественная портальная инвазия обычно производит волнообразные формы, демонстрирующие артериальный поток. Считается, что энергетический допплер в три-пять раз более чувствителен при отображении васкуляризации опухоли, чем цветной допплер, поскольку устраняет зависимость от угла [16].

КТ и МРТ гораздо более чувствительны для диагностики ГЦК, с чувствительностью и специфичностью более 90% для опухолей диаметром более 2 см [17]. Несмотря на высокую чувствительность и точность, стоимость этой поперечной визуализации высока, и ее можно включить в рутинное наблюдение только после появления очевидных сигналов. Динамическая КТ печени выполняется путем болюсной инъекции йода. Для диагностики ГЦК следует использовать четырехфазный протокол (неконтрастная КТ, артериальная фаза, портальная венозная фаза и фаза равновесия) [18]. Внутривенная болюсная инъекция контрастного вещества необходима для КТ печени для диагностики ГЦК [19]. Диагностические основные моменты для HCC основаны на гемодинамической картине динамической КТ, такой как артериальная гиперваскуляризация (раннее окрашивание) и вымывание в портальной венозной и/или равновесной фазах. Сегодня передовая технология КТ с двойной энергией имеет высокий потенциал для визуализации печени, включая монохромные изображения и снижение дозы облучения КТ. КТ с подсчетом фотонов является одним из новейших диагностических методов визуализации и характеризуется своей способностью с высокой точностью обнаруживать изменения энергии рентгеновского излучения, отличающиеся высоким энергетическим разрешением, многоэнергетической визуализацией, обнаружением артефактов [20]. Однако КТ с подсчетом фотонов только что получила клиническое применение и, как ожидается, будет развиваться в будущем.

Три основных типа контраста, используемых в качестве специфической для печени МРТ, — это гадолиний-DTPA (Gd-DTPA), суперпарамагнитный оксид железа (SPIO) и гадоксетовая кислота (EOB) [21]. SPIO демонстрирует высокую способность обнаружения опухолей печени из-за своего железного компонента, который показывает поглощение в печеночных клетках Купфера и синусоидах. Однако он используется реже в специфической для печени МРТ, чем EOB-МРТ, поскольку последовательности Т2-взвешенных изображений (T2WI) имеют большую толщину среза, чем 3D-T1WI при визуализации с задержкой дыхания [20]. EOB-МРТ играет важную роль в диагностике ГЦК из-за оценки сосудов опухоли в артериальной фазе и поглощения гепатоцитами в гепатоцитарной фазе [22]. ГЦК показывает гиперусиление и вымывание артериальной фазы.

Шкала LI-RADS [23] была разработана для стандартизации интерпретации и отчетности наблюдений, полученных в ходе исследований, проведенных у пациентов с риском развития ГЦК. Шкала LI-RADS (LR-1, определенно доброкачественный; LR-2, вероятно доброкачественный; LR-3, промежуточная вероятность злокачественности; LR-4, вероятно ГЦК; LR-5, определенно ГЦК; LR-M, вероятно злокачественный, но не специфичный для ГЦК; и LR-TIV, опухоль в вене) является стандартизированной системой у пациентов с развивающейся ГЦК [24]. LI-RADS также определяет временные фазы визуализации для КТ и МРТ.

В настоящие дни мощь анализа программного обеспечения искусственного интеллекта (ИИ) может использовать любые входные данные, такие как гистопатологические слайды, уровни биомаркеров, КТ и МРТ, чтобы оказать критически важную помощь в диагностике ГЦК с высокой точностью прогнозирования [25]. Следует отметить, что развитие приложений ИИ в диагностике ГЦК и клинической практике требует более масштабных перспективных исследований.

Заключение:

Диагностический алгоритм для предполагаемой ГЦК, разработанный ведущими организациями, гласит, что визуальная диагностика ГЦК должна проводиться, если поражение размером более 1 см показывает типичный рисунок гиперваскулярного усиления при однократном динамическом исследовании визуализации [26].

Для печеночных узелков размером менее 1 см рекомендуется повторная УЗИ через 3 месяца для исследования размера узелка.

Четырехфазная МСКТ и динамическая МРТ с контрастным усилением рекомендуются в этом алгоритме в качестве методов визуализации для выявления артериальной гиперваскуляризации и вымывания в портальной венозной и/или равновесной фазах для печеночных узелков размером более 1 см. Биопсия не требуется для подтверждения диагноза ГЦК, если соблюдены определенные критерии визуализации.

Литература:

1. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis // Gastroenterology. 2018. Т.6. №154. -С. 1706-18.
2. Tatarinov IuS. Detection of embryo-specific alpha-globulin in the blood serum of a patient with primary liver cancer // Vopr Med Khim. 1964. №10. -С. 90–91.
3. Debruyne EN, Delanghe JR. Diagnosing and monitoring hepatocellular carcinoma with alpha-fetoprotein: new aspects and applications // Clin Chim Acta. 2008. №395. -С. 19–26. doi: 10.1016/j.cca.2008.05.010.
4. Zhang G, Ha SA, Kim HK, et al. Combined analysis of AFP and HCCR-1 as an useful serological marker for small hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study // Dis Markers 2012. №32. – С. 265-71.
5. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, et al. Diagnostic and prognostic role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma: both or neither? // Am J Gastroenterol. 2006. №101. -С. 524-32.
6. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. // J Hepatol. 2022. №76. – С. 681-93.
7. Pinato DJ, Sharma R, Allara E, et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma // J Hepatol. 2017. -С. 66:338-46.
8. Bertino G, Neri S, Bruno CM, Ardiri AM, Calvagno GS, Malaguarnera M, Toro A, Malaguarnera M, Clementi S, Bertino N, et al. Diagnostic and prognostic value of alpha-fetoprotein, des-γ-carboxy prothrombin and squamous cell carcinoma antigen immunoglobulin M complexes in hepatocellular carcinoma // Minerva Med. 2011. №102. -С. 363–371.

9. Jia X, Liu J, Gao Y, Huang Y, Du Z. Diagnosis accuracy of serum glypican-3 in patients with hepatocellular carcinoma: a systematic review with meta-analysi // Arch Med Res. 2014. №45. – C.580–588. doi: 10.1016/j.arcmed.2014.11.002.
10. Abu El Makarem MA, Abdel-Aleem A, Ali A, Saber R, Shatat M, Rahem DA, Sayed D. Diagnostic significance of plasma osteopontin in hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma // Ann Hepatol. 2011. №10. – C. 296–305.
11. Shang S, Plymoth A, Ge S, Feng Z, Rosen HR, Sangrajrang S, Hainaut P, Marrero JA, Beretta L. Identification of osteopontin as a novel marker for early hepatocellular carcinoma // Hepatology. 2012. №55. – C. :483–490. doi: 10.1002/hep.24703.
12. Marrero JA, Romano PR, Nikolaeva O, Steel L, Mehta A, Fimmel CJ, Comunale MA, D'Amelio A, Lok AS, Block TM. GP73, a resident Golgi glycoprotein, is a novel serum marker for hepatocellular carcinoma // J Hepatol. 2005. №43. – C. 1007–1012. doi: 10.1016/j.jhep.2005.05.028.
13. Tsuchiya N. et al. Biomarkers for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma //World journal of gastroenterology: WJG. – 2015. T. 21. №. 37. – C. 10573.
14. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases // Hepatology. 2018. №68. – C. 723–50.
15. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis // Gastroenterology. 2018. T.6. №154. – C. 1706-18.
16. Ji GW, Zhu FP, Xu Q, et al. Radiomic Features at Contrast-enhanced CT Predict Recurrence in Early Stage Hepatocellular Carcinoma: A Multi-Institutional Study // Radiology 2020. №294. -C. 568-79.
17. Bruix, J.; Sherman, M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. Hepatology. 2005. № 53. – C. 1020–1022.
18. Murakami, T.; Kim, T.; Takamura, M.; Hori, M.; Takahashi, S.; Federle, M.P.; Tsuda, K.; Osuga, K.; Kawata, S.; Nakamura, H.; et al. Hypervascular hepatocellular carcinoma: Detection with double arterial phase multi-detector row helical CT // Radiology 2001. -№ 218.-C. 763–767.
19. Racine, D.; Mergen, V.; Viry, A.; Frauenfelder, T.; Alkadhi, H.; Vitzthum, V.; Euler, A. Photon-Counting Detector CT for Liver Lesion Detection-Optimal Virtual Monoenergetic Energy for Different Simulated Patient Sizes and Radiation Doses // Investig. Radiol. 2024. № 59. – C. 554–560.
20. Graafen, D.; Stoehr, F.; Halfmann, M.C.; Emrich, T.; Foerster, F.; Yang, Y.; Dueber, C.; Mueller, L.; Kloeckner, R. Quantum iterative reconstruction on a photon-counting detector CT improves the quality of hepatocellular carcinoma imaging // Cancer Imaging 2023. – C. 23- 69.
21. Ibrahim, M.A.; Hazhirkarzar, B.; Dublin, A.B. Gadolinium. Magnetic Resonance Imaging; StatPearls: Treasure Island, FL, USA, 2018.
22. Okada, M.; Imai, Y.; Kim, T.; Kogita, S.; Takamura, M.; Kumano, S.; Onishi, H.; Hori, M.; Fukuda, K.; Hayashi, N.; et al. Comparison of enhancement patterns of histologically confirmed hepatocellular carcinoma between gadoxetate- and ferucarbotran-enhanced magnetic resonance imaging // J. Magn. Reson. Imaging 2010. № 32. -C. 903–913.
23. Reimer, P.; Rummeny, E.J.; Shamsi, K.; Balzer, T.; Daldrup, H.E.; Tombach, B.; Hesse, T.; Berns, T.; Peters, P.E. Phase II clinical evaluation of Gd-EOB-DTPA: Dose, safety aspects, and pulse se-quence // Radiology 1996. № 199. – C. 177–183.
24. Chernyak, V.; Fowler, K.J.; Kamaya, A.; Kielar, A.Z.; Elsayes, K.M.; Bashir, M.R.; Kono, Y.; Do, R.K.; Mitchell, D.G.; Signal, A.G.; et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients // Radiology 2018. № 289. – C. 816–830.

25. Chatzipanagiotou O. P. et al. Artificial intelligence in hepatocellular carcinoma diagnosis: a comprehensive review of current literature //Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2024. Т. 39. №. 10. – С. 1994-2005.
26. Bruix, J.; Sherman, M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. Hepatology. 2005.№ 53.-С. 1020–1022.

УДК 616.36-071-074:616.98:578.834.1
DOI: 10.70948/1694-8459-2025-1(9)-116-120

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ COVID-19

Закирова Г. Ш.

Международная высшая школа медицины, г. Бишкек

Аннотация: *COVID-19 представляет собой мультисистемное заболевание, при котором поражение печени является одним из значимых экстрапульмональных проявлений. На фоне инфекции SARS-CoV-2 отмечаются изменения биохимических показателей функции печени, морфологические изменения и усугубление течения хронических заболеваний. Настоящая статья представляет собой обзор современных данных о механизмах, клинических проявлениях и морфологических особенностях поражения печени при COVID-19 с анализом более 20 актуальных источников.*

Ключевые слова: *COVID-19, SARS-CoV-2, морфология печени, гепатотоксичность, цитокиновый шторм, гистопатология, биохимия печени.*

COVID-19 ООРУДА БООРУНУН ЖАРАКАТЫНЫН КЛИНИКАЛЫК ЖАНА МОРФОЛОГИЯЛЫК МҮНӨЗДӨРҮ

Закирова Г. Ш.

Эл аралык жогорку медицина мектеби, Бишкек ш.

Аннотация: *COVID-19 - бул көп системалуу оору, анда боордун бузулушу өпкөдөн тышкары олуттуу көрүнүштөрдүн бири болуп саналат. SARS-CoV-2 инфекциясынын фонунда боордун иштешинин биохимиялык көрсөткүчтөрүнүн өзгөрүшү, морфологиялык өзгөрүүлөр жана өнөкөт оорулардын начарлашы байкалат. Макалада 20дан ашык тиешелүү булактардын анализи менен COVID-19дагы боордун бузулушунун механизмдери, клиникалык көрүнүштөрү жана морфологиялык өзгөчөлүктөрү жөнүндө заманбап маалыматтардын обзору берилет.*

Негизги сөздөр: *COVID-19, SARS-CoV-2, боор морфологиясы, гепатотоксиктүүлүк, цитокин бороону, гистопатология, боор биохимиясы.*

CLINICO-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF LIVER DAMAGE IN COVID-19

Zakirova G. Sh.

International higher school of medicine, Bishkek

Abstract: *COVID-19 is a multisystem disease in which liver damage is one of the significant extrapulmonary manifestations. Against the background of SARS-CoV-2 infection, changes in biochemical parameters of liver function, morphological changes and aggravation of chronic diseases are observed. This article is a review of modern data on the mechanisms, clinical manifestations and morphological features of liver damage in COVID-19 with an analysis of more than 20 relevant sources.*

Key words: *COVID-19, SARS-CoV-2, liver morphology, hepatotoxicity, cytokine storm, histopathology, liver biochemistry.*

Введение

COVID-19 представляет собой системное заболевание с вовлечением множества органов, включая печень [1; 3]. Поражение печени может оказывать значительное влияние на клиническое течение COVID-19 из-за высокой метаболической и детоксикационной активности. По данным ряда исследований, нарушения функции печени выявляются у 14–53% госпитализированных пациентов с COVID-19 [4; 6].

Поражение печени при COVID-19 не только широко распространено, но и оказывает влияние на исход заболевания. Повышение уровня АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ и билирубина у пациентов с COVID-19 связано с более тяжёлым течением, более высокой частотой госпитализации в ОРИТ и летальностью [5; 7]. Хронические заболевания печени (жировая болезнь, гепатиты, цирроз) утяжеляют клиническую картину и требуют отдельного внимания [10; 11].

Цель: обобщение и систематизация современных данных литературы о клинических проявлениях и морфологических изменениях печени при коронавирусной инфекции COVID-19, а также анализ возможных патогенетических механизмов поражения гепатобилиарной системы.

Механизмы поражения печени при COVID-19.

Прямое вирусное действие. SARS-CoV-2 взаимодействует с рецептором ACE2, экспрессируемым не только в лёгких, но и в холангиоцитах и, в меньшей степени, в гепатоцитах. Это объясняет возможность прямого инфицирования печёночной ткани [3; 12; 14].

Цитокиновый шторм. У пациентов с тяжёлым COVID-19 развивается гипервоспалительная реакция, характеризующаяся повышением уровней IL-6, TNF-α и других цитокинов. Это приводит к системному повреждению сосудов, микротромбозам и деструкции гепатоцитов [6; 13; 15].

Гипоксия и ишемия. При тяжёлой дыхательной недостаточности наблюдается гипоксемия, которая, в сочетании с сосудистыми нарушениями, вызывает ишемическое повреждение печени [8; 17].

Лекарственная гепатотоксичность. В терапии COVID-19 применяются препараты (ремдесивир, лопинавир/ритонавир, парацетамол, глюкокортикоиды), обладающие гепатотоксичными свойствами [4; 18; 19].

Сосудистые и метаболические факторы. У пациентов с COVID-19 наблюдаются стеатоз, тромбозы, застойные явления в печени, связанные как с самим заболеванием, так и с длительной иммобилизацией и ИВЛ [20; 21].

Клинические проявления и лабораторные изменения. Поражение печени при COVID-19 проявляется преимущественно лабораторно и в большинстве случаев не сопровождается ярко выраженной клинической симптоматикой. Бессимптомное повышение печёночных ферментов – один из наиболее частых и ранних признаков. У части пациентов могут наблюдаться неспецифические жалобы: ощущение тяжести или дискомфорта в правом подреберье, тошнота, снижение аппетита. Развитие желтухи – редкое явление и, как правило, свидетельствует о более выраженном гепатоцеллюлярном повреждении или обострении сопутствующего заболевания печени. По данным систематических обзоров, повышение уровней аминотрансфераз (АЛТ, АСТ) встречается у 20–40% пациентов, при этом выраженность изменений может варьировать в

зависимости от тяжести течения инфекции [3; 6]. В тяжёлых и критических случаях показатели могут превышать верхнюю границу нормы в 2–5 раз, сопровождаясь также увеличением уровней гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ) и общего билирубина. Такие отклонения отражают преимущественно цитолитический и холестатический синдромы. Одновременно с этим, гипоальбуминемия и удлинение протромбинового времени (ПВ) являются индикаторами нарушения синтетической функции печени и ассоциируются с неблагоприятным прогнозом. Особенно важно учитывать, что снижение альбумина может быть не только следствием печёночной дисфункции, но и маркером системного воспаления, катаболизма и тяжести общего состояния пациента. Авторами установлено, что повышение АСТ и ГГТ является наиболее значимым маркером тяжёлого течения COVID-19, тогда как снижение уровня альбумина коррелирует с повышенным риском летального исхода. Авторы подчёркивают, что эти показатели должны рассматриваться в динамике и использоваться в рамках комплексной оценки тяжести состояния пациента [4; 22].

Клинико-лабораторная картина поражения печени при COVID-19 характеризуется транзиторным цитолизом в большинстве случаев и нарастающими нарушениями синтетической и детоксикационной функций у тяжёлых пациентов. Эти изменения обладают не только диагностической, но и прогностической ценностью, подчёркивая необходимость регулярного мониторинга печёночных показателей в ходе лечения.

Морфологические и гистопатологические находки. Патологоанатомические и гистологические исследования тканей печени, полученных при аутопсии пациентов, умерших от COVID-19, позволяют более глубоко понять механизмы поражения печени и его значение в патогенезе заболевания. По данным систематического обзора и метаанализа Mohammed et al. (2022), а также других морфологических исследований, были выявлены типичные изменения в структуре печени, характеризующиеся сочетанием жировой дистрофии, воспаления, сосудистых нарушений и вирусной инвазии [3; 16; 23].

Одним из наиболее часто наблюдаемых изменений является макровезикулярный стеатоз – наличие крупных липидных вакуолей в цитоплазме гепатоцитов, вытесняющих ядро к периферии. Этот тип стеатоза отмечался, примерно, в 75% обследованных случаев и, вероятно, связан не только с гипоксией, но и с воздействием лекарственных препаратов (например, глюкокортикостероидов), нарушением метаболизма жирных кислот, а также прямым действием SARS-CoV-2, влияющим на жировой обмен [3]. В большинстве случаев также отмечалась воспалительная инфильтрация в лобулярных и портальных отделах печени. В инфильтрате преобладали лимфоциты, реже – плазматические клетки и макрофаги. Эта картина свидетельствует о развитии иммуновоспалительной реакции, которая может быть как системной (в рамках «цитокинового шторма»), так и локальной — вследствие активации врождённого иммунного ответа в печени [16]. Важным морфологическим признаком стало наличие микротромбозов в синусоидах – внутрисосудистых агрегатов фибрина и тромбоцитов, выявленных с помощью иммуногистохимических методов и окрашивания на фибрин. Эти находки подтверждают, что коагулопатия и тромботическая микроангиопатия являются неотъемлемой частью патогенеза COVID-19. Они нарушают синусоидальный кровоток, усугубляя гипоксическое повреждение гепатоцитов [23]. Кроме того, в ряде случаев наблюдался фиброз портальных трактов, что может быть обусловлено как исходной патологией печени, так и реактивным процессом на фоне хронического воспаления. Фиброз в ранней фазе имел характер перипортального, а в тяжёлых случаях выявлялись признаки начального «мостового» фиброза.

Отдельного внимания заслуживает обнаружение вирусной РНК SARS-CoV-2 в ткани печени, подтверждённой методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), по данным ряда исследований частота положительных результатов достигала 55%. Это свидетельствует о возможности прямой вирусной инвазии гепатоцитов или холангиоцитов, особенно учитывая наличие рецепторов ACE2 на последних [3; 12]. Следовательно, морфологическая картина

поражения печени при COVID-19 представляет собой многофакторный синдром, сочетающий в себе жировую дистрофию, воспаление, микроангиопатию и признаки вирусного цитопатического эффекта. Эти находки не только подтверждают системный характер заболевания, но и подчёркивают важность патоморфологического контроля в диагностике и прогнозировании течения инфекции.

Поражение печени у пациентов с хроническими заболеваниями печени. У пациентов с исходными заболеваниями печени, включая цирроз, алкогольную и неалкогольную жировую болезнь печени (NAFLD/MAFLD), COVID-19 протекает тяжелее. У таких пациентов повышен риск декомпенсации, печёночной недостаточности и летального исхода [10; 11; 24].

Прогностическое значение. Нарушения функции печени являются маркерами тяжёлого течения и ухудшения прогноза при COVID-19. Их наличие требует мониторинга и индивидуализированного подхода к терапии. Повреждение печени следует учитывать при назначении гепатотоксичных препаратов и выборе схем лечения [4; 6; 25]. Поражение печени при COVID-19 представляет собой важное проявление системного воспалительного ответа, тесно связанного с тяжестью течения заболевания и неблагоприятным прогнозом. Данные многочисленных клинических и морфологических исследований свидетельствуют о высокой частоте выявления биохимических и гистопатологических нарушений функции печени у пациентов, особенно с тяжёлым течением инфекции. Повышенные уровни аминотрансфераз, ГГТ, билирубина, а также снижение альбумина и признаки коагулопатии достоверно чаще регистрируются у пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии и имеющих высокий риск летального исхода [3; 4; 6]. При этом результаты патологоанатомических вскрытий пациентов, умерших от COVID-19, демонстрируют стойкие и многообразные морфологические изменения в ткани печени: макровезикулярный стеатоз, микротромбозы, лобулярное воспаление, портальный фиброз и наличие вирусной РНК в гепатоцитах [3; 16; 23]. Это подтверждает, как прямое цитопатическое действие SARS-CoV-2, так и комплексное повреждение в результате гипоксии, цитокинового шторма и лекарственной нагрузки. Учитывая частоту печёночных нарушений в группе пациентов с летальным исходом, становится очевидной необходимость углублённого морфологического анализа именно у данной категории больных. Изучение структурных изменений печени в терминальной стадии заболевания позволяет не только выявить доминирующие патогенетические механизмы, но и расширить понимание системного характера COVID-19. Это особенно важно в условиях продолжающейся циркуляции вируса и появления его новых штаммов, обладающих отличающимися тропизмами и клиническими проявлениями.

Заключение:

Патоморфологическое и молекулярное исследования изменений печени у пациентов COVID-19, имеют высокую научную и клиническую значимость. Они способны углубить представления о вирусной гепатотропности, улучшить подходы к стратификации риска и персонализированной терапии, а также повысить качество профилактики печёночных осложнений в условиях тяжёлой коронавирусной инфекции.

Литература:

1. Zhang C., Shi L., Wang F.S. Liver injury in COVID-19: management and challenges // Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020.
2. Xu L., Liu J., Lu M., Yang D., Zheng X. Liver injury during highly pathogenic human coronavirus infections // Liver Int. 2020.
3. Mohammed A., et al. Liver injury with COVID-19: laboratory and histopathological outcome—systematic review and meta-analysis // Clin Exp Hepatol. 2022.
4. Yang R., et al. Liver injury associated with the severity of COVID-19: A meta-analysis // Front Public Health. 2023.
5. Guan W.J., et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // N Engl J Med. 2020.
6. Cai Q., et al. COVID-19: abnormal liver function tests // J Hepatol. 2020.

7. Bangash M.N., Patel J., Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern // Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020.
8. Zhang Y., et al. Liver impairment in COVID-19 patients: a retrospective analysis // Hepatol Int. 2020.
9. Huang C., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020.
10. Singh S., Khan A. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 among patients with preexisting liver disease in the United States // Gastroenterology. 2020.
11. Younossi Z.M., et al. Global epidemiology of NAFLD-MAFLD // Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2020.
12. Chai X., et al. ACE2 expression in liver and COVID-19 pathogenesis // BioRxiv. 2020.
13. Mehta P., et al. Cytokine storm syndrome in COVID-19 // Lancet. 2020.
14. Lin L., et al. Liver injury in COVID-19: detection, mechanisms, and clinical implications // World J Gastroenterol. 2020.
15. D'Amico F., et al. Liver function in patients with COVID-19 // Clin Liver Dis. 2020.
16. Sonzogni A., et al. Liver histopathology in severe COVID-19 respiratory failure // Liver Int. 2020.
17. Kaltschmidt B., et al. Hepatic vasculature pathology in COVID-19 // J Hepatol. 2021.
18. Beigel J.H., et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19 // N Engl J Med. 2020.
19. Cao B., et al. A trial of lopinavir–ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19 // N Engl J Med. 2020.
20. Wichmann D., et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in COVID-19 // Ann Intern Med. 2020.
21. Lagana S.M., et al. Liver histopathology in COVID-19 // Mod Pathol. 2020.
22. Alqahtani S.A., Schattenberg J.M. Liver injury in COVID-19: Epidemiology, pathogenesis and management // Liver Int. 2020.
23. Tian S., et al. Pulmonary pathology of early phase COVID-19 pneumonia in two patients // Lancet Respir Med. 2020.
24. Marjot T., et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: An international registry study // J Hepatol. 2021.
25. Webb G.J., et al. COVID-19 and liver disease: a clinical review // World J Gastroenterol. 2020.

УДК 616.36-002-036.22
DOI: 10.70948/1694-8459-2025-1(9)-120-128

КЛИНИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА Е

Малинникова Е.Ю.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ России, г. Москва

Аннотация: *Представлен краткий обзор клинических проявлений вирусного гепатита Е на основе мировых литературных данных и данных собственных наблюдений. В работе отражена современный взгляд на проблему разнообразия течения гепатита Е, вызванного разными генотипами.*

Ключевые слова: *гепатит Е, генотипы гепатита Е, клинические симптомы.*

ГЕПАТИТ Е ВИРУСУНУН ИНФЕКЦИЯСЫНЫН КЛИНИКАЛЫК ТҮРДҮҮЛҮГҮ

Малинникова Е. Ю.

Россиянын Саламаттык сактоо министрлигинин "Россия үзгүлтүксүз кесиптик билим берүү медициналык академиясы" кошумча кесиптик билим берүү боюнча федералдык мамлекеттик бюджеттик билим берүү мекемеси, Москва ш.

Аннотация. *Макалада дүйнөлүк адабияттардын жана өз байкоолорунун маалыматтарынын негизинде вирустук гепатит Е клиникалык көрүнүштөрүнө кыскача сереп берилет. Ар кандай генотиптерден келип чыккан гепатит Е курсунун ар түрдүүлүгү проблемасына заманбап көз караш тартууланды.*

Негизги сөздөр: *гепатит Е, гепатит Е генотиптери, клиникалык белгилери.*

CLINICAL DIVERSITY OF INFECTION CAUSED BY HEPATITIS E VIRUS

Malinnikova E.Yu. MD

Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Abstract. *The article provides a brief overview of the clinical manifestations of viral hepatitis E based on world literature data and our own observations.*

A modern view of the problem of the diversity of the course of hepatitis E caused by different genotypes is presented.

Key words: *hepatitis E, hepatitis E genotypes, clinical symptoms.*

Введение

Сегодня накоплен значительный объем знаний о гепатите Е (ГЕ). Он является этиологически самостоятельной формой вирусного гепатита. Однако, многие врачи не знакомы проблемами ГЕ, и могут не подозревать, что этот вирус является причиной многообразных клинических проявлений и, как следствие, недиагностированного гепатита.

Вирус гепатита Е (ВГЕ) принадлежит к семейству Hepeviridae, которое включает два подсемейства – Parahepevirinae, представители которого способны инфицировать рыб, и Orthohepevirinae, представители которого описаны у разных видов млекопитающих и птиц. Последнее включает в себя четыре рода, обозначенных английскими буквами от A до D – Avihepevirus (вирусы птиц), Chirohepevirus (вирусы летучих мышей), Rocahepevirus (вирусы грызунов и хищных млекопитающих) и Paslahepevirus. [1]. Инфекцию у человека способен вызывать ВГЕ Orthohepevirus A, который в свою очередь подразделяется как минимум на восемь различных генотипов, причем генотипы 1 и 2 ответственны за инфекции только у человека, вызывая значительные водные вспышки в эндемичных регионах Южной и Юго-Восточной Азии, Африки и Мексики. Генотипы 3 и 4 ответственны за спорадические, местные случаи гепатита Е в Европе и Восточной Азии, где они заражают не только человека, но и широкий спектр млекопитающих, таких как свиньи, олени, кролики [2]. Генотипы 5 и 6 были выявлены у диких кабанов в Японии; генотип 7 и генотип 8 были выявлены у одногорбых (дромадеров) и двугорбых верблюдов в странах Ближнего Востока и Китае соответственно [3]. Первичными источниками зоонозных инфекций человека являются генотипы 3 и 4, но другие штаммы животных, в том

числе генотипы 5, 7 и 8, а также ВГЕ крыс из рода Rocahepevirus, также обладают зоонозным потенциалом [4, 5].

Результаты исследования и их обсуждение

Метаанализ показал, что 12,5% населения мира инфицированы вирусом гепатита Е (ВГЕ) в течение жизни на основе положительных тестов на антитела иммуноглобулина G (IgG) к ВГЕ [6] Сложилось научно обоснованное понимание, что при ГЕ существует два принципиально разных эпидемических процесса. Гиперэндемичные характерны для регионов с жарким климатом, где циркулирует 1 и 2 генотип. И малоэндемичные и неэндемичные в регионах с умеренным климатом, где преобладают гепатиты, вызванные 3 и 4 генотипами [7]. И в каждом из этих эпидемических регионов ГЕ имеет свои особенности.

Самая высокая распространенность инфекции ВГЕ наблюдается в Африке и Южной Америке и расцениваются как гиперэндемичные территории, где циркулируют 1 и 2 генотипы вируса ГЕ (ВГЕ). И эти генотипы имеют более высокую частоту симптоматических проявлений, примерно 16% [8, 9]. Во время крупных вспышек гепатита Е, Viswanathan *(1957)*; *Khuroo (1980); Naik et al. (1992)* показали, что чаще всего заболевают молодые люди в возрасте 10–40 лет. А исходя из возрастного распределения населения на этих территориях, число случаев среди детей и пожилых людей выявлено намного меньше, чем можно было ожидать. При вспышках заболевание встречается чаще среди мужчин, чем среди женщин. Эти особенности также выявлены среди спорадических случаев гепатита Е в географических районах, в которых распространены 1 и 2 генотипы.

Типичное течение инфекции состоит из инкубационного периода в течение 3–8 недель после заражения. У лиц с симптомами развивается продромальная фаза с недомоганием, лихорадкой, тошнотой, рвотой, иногда и зудом [10]. Эта фаза длится в среднем одну неделю переходя в следующую с темной мочой и желтухой (табл.1). Пик нарастания печеночных ферментов в биохимических показателях крови достигается примерно через неделю после появления продромальных симптомов или через 6 недель после заражения у бессимптомных пациентов [10]. У иммунокомпетентных пациентов виремия проходит без дальнейшего лечения. Однако, следует контролировать печеночные пробы, включая аспартаттрансаминазу (АСТ), аланинтрансаминазу (АЛТ), билирубин из-за риска развития холестаза.

После окончания острой инфекции у иммунокомпетентных пациентов вырабатывается длительно сохраняющийся иммунитет против ВГЕ. Тем не менее, повторное заражение возможно. Вероятность развития повторного инфицирования ВГЕ значительно возрастает у лиц с иммунодефицитом. Стойкость иммунитета до конца не изучена.

В некоторых случаях острый ГЕ может протекать тяжело и приводить к фульминантному гепатиту, острой печеночной недостаточности (ОПН) с риском развития летального исхода. Такое течение ГЕ наблюдается у беременных, особенно во втором и третьем триместрах. Женщины, заразившиеся ВГЕ 1или 2 генотипом, подвержены повышенному риску развития ОПН, гибели плода и летального исхода. Так исследования, проведённые в Северной Индии, показали, что смертность от генотипа 1 ВГЕ у беременных составляет 39,1%-63,6% [12,13]. Основные клинические проявления – выраженная интоксикация с тошнотой и рвотой, стремительно нарастающая желтуха. В короткий период, иногда за несколько часов, более чем в 21% случаев, развивается печеночная энцефалопатия с нарушением сознания, переходящая в кому. Исследователи описывают системные и послеродовые маточные кровотечения разной степени интенсивности. Одна из основных особенностей ГЕ, отличающая его от других вирусных гепатитов, это резкое ухудшение состояния беременной при самостоятельном (выкидыше) или искусственном прерывании беременности, а также при преждевременных родах. В таком случае вероятность рождения живого ребенка достаточно мала. Сохраняется риск неблагоприятного

Таблица 1

Клинические и биохимические особенности острого гепатита Е, вызванного ВГЕ генотипа 1 или 2 (адаптировано) [11]

Фаза	Симптомы и другие особенности	Результаты клинического обследования	Результаты лабораторных исследований
Продромальная фаза	Недомогание, миалгии, утомляемость, субфебрильная температура, артралгии Анорексия, отвращение к пище Тошнота, рвота Дискомфорт в животе, боль в правом подреберье Симптомы длятся несколько дней	Легкая гепатомегалия. Легкая болезненность в правом верхнем квадранте живота.	Нормальный уровень билирубина в сыворотке. Значительное повышение (обычно более чем в 10 раз) уровней АЛТ и АСТ в сыворотке. Нормальные или слегка повышенные уровни щелочной фосфатазы в сыворотке.
Желтушная фаза	Иктеричность кожи, глаз и мочи Улучшение общих симптомов и аппетита Улучшение самочувствия В некоторых случаях легкий зуд и светлый стул Продолжается в течение нескольких недель	Желтуха Легкая гепатомегалия Иногда легкая, мягкая, безболезненная пальпируемая селезенка	Повышенный уровень билирубина в сыворотке, преимущественно конъюгированного Умеренное повышение уровней АЛТ и АСТ в сыворотке, хотя обычно ниже, чем в продромальной фазе Нормальный или слегка повышенный уровень щелочной фосфатазы в сыворотке
Фаза выздоровления	Постепенное и почти полное восстановление симптомов, иногда легкая желтуха и утомляемость могут сохраняться в течение нескольких недель. У некоторых пациентов развивается длительный холестаз.	Желтуха: от умеренной до легкой, но постепенно снижается. Нормальный цвет мочи. Уменьшение размеров печени и селезенки до нормальных значений.	Снижение уровня билирубина в сыворотке до нормального. Нормальные или слегка повышенные уровни АЛТ и АСТ в сыворотке Нормальные уровни щелочной фосфатазы

исхода и в раннем послеродовом периоде и особенно в первые три дня после родов. Летальность среди беременных на эндемичных по ВГЕ-инфекции территориях может достигать 20-25% [14.].

Однако, нет системных анализов тяжелого течения беременных, инфицированных ВГЕ 3 и 4 генотипов. Описанные случаи редки и мало изучены. Видимо, есть причины невирусной

природы, ответственных за высокую смертность среди беременных в других регионах. Например, показан высокий риск заражения ВГЕ беременных женщин в Кыргызстане, где у 87 (5,9%) из 1472 обследованных беременных женщин выявлены антитела класса IgG к ВГЕ, у 64 (4,8%) из 1378 – антитела класса IgM, при этом в 5 (0,34%) образцах одновременно выявлены антитела класса IgG и класса IgM. Полученные результаты позволили предположить, что беременность не относится к эндогенным факторам, влияющим на результаты определения IgG- и IgM-антител к ВГЕ в данном исследовании [15]

Как упоминалось выше, ранее считали, что проблема ГЕ чрезвычайно актуальна только для стран жаркого климата (крупные вспышки, высокая летальность среди беременных женщин). Сегодня доказана актуальность этой инфекции для Европейского региона, стран Восточной Азии и Российской Федерации, где преобладает ВГЕ 3 и 4 генотипа.

Проведенные работы группой исследователей в России продемонстрировали влияние гепатита Е для практического здравоохранения страны. При анализе репрезентативной выборки с помощью строго контролируемого исследования 6-и различных регионов России установлены сопоставимые результаты, свидетельствующие о скрытой и неравномерной циркуляции ВГЕ на отдельных территориях России. Показатели обнаружения антител класса IgG к ВГЕ в общей популяции значительно увеличиваются с возрастом: от 1,5% у детей и подростков до 20 лет до 4,8% у взрослых в возрасте от 20 до 59 лет и до 16,7% у людей в возрасте 60 лет и старше. Серопревалентность ВГЕ варьируется между регионами, при этом самый высокий показатель наблюдается в Белгородской области (16,4% по сравнению со средним показателем по стране в 4,6%), где также находится самое большое поголовье свиней в стране. [16].

Опровергнуто общепринятое мнение об отсутствии вспышек острого ГЕ, вызванных вирусом 3-го генотипа на неэндемичных территориях мира. Так, зарегистрирована и изучена вспышка гепатита Е среди жителей Центральной России. Секвинирование РНК ВГЕ позволило установить его 3е генотип, с высокой степенью сходства нуклеотидных последовательностей между изолятами, более 95% [17].

Определена осенне-зимняя сезонность гепатита Е. Наиболее часто болеют городские жители. Среди них преобладают мужчины в возрастных группах 50-59 и 60-69 лет. Об автохтонном характере заболевания свидетельствует то, что большинство пациентов до заболевания не выезжали за пределы области и не имели контактов с больными из других регионов. Установлено, что у части больных источником вируса стали инфицированные животные (свиньи). Это подтверждается высокой степенью сходства нуклеотидных последовательностей (свыше 95%) между изолятами вируса гепатита Е у животных и людей с гепатитом Е. [18].

Установлены особенности клинического течения автохтонных случаев гепатита Е. Определен широкий спектр проявлений инфекции: по тяжести (легкие, средне-тяжелые и тяжелые формы с летальным исходом), выраженности клинических проявлений при наличии или отсутствии желтухи. Описаны фульминантные формы ГЕ и определены факторы риска их развития (пожилой возраст, злоупотребление алкоголем, наличие сопутствующих заболеваний и вирусных гепатитов другой этиологии). [19]. Зарегистрированы случаи неврологических проявлений инфекции. [20].

Особое место занимают клинические описания пациентов с ВГЕ-инфекцией с различными внепеченочными проявлениями, характерной картиной которых является наличие редких, умеренных нарушений функций печени и в большинстве случаев отсутствие желтухи. У ВГЕ-ассоциированных пациентов описаны случаи мембранопролиферативного гломерулонефрита, нефропатии, острого панкреатита, гематологических заболеваний, криоглобулинемии, гемолитическая анемии, апластическая анемии, миокардита, тиреоидита (табл. 2) [21].

Таблица 2

Внепеченочные проявления	
Задействованный орган/система	Проявления
Неврологическая	Неврит лицевого нерва. Вестибулярный неврит Энцефалит. Синдром Гийена-Барре Миозит. Судороги. Невралгическая амиотрофия Глазодвигательный паралич Полирадикулонейропатия
Кардиологическая	Миокардит
Поджелудочная железа	Панкреатит
Почка	Мембранопролиферативный гломерулонефрит
Костная система	Полиартрит
Сосудистая система	Пурпура Шенлейна Геноха — Шенлейна Апластическая анемия. Тромбоцитопения Гемолитическая анемия. Апластическая анемия
Гематологическая	Гемофагоцитарный синдром CD30 (+) кожное Т-клеточное лимфопролиферативное заболевание Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура Моноклональная гаммопатия неопределенной значимости

Но наиболее часто представлены пациенты с неврологическими проявлениями. Патогенез внепеченочных проявлений ВГЕ-инфекции изучен недостаточно. Гипотезы включают развитие системных иммунных реакций хозяина в различных органах после заражения ВГЕ и репликацию вируса в непеченочных тканях, что подтверждается доказательствами обнаружения HEV в плаценте человека, грудном молоке, моче и нейрональных клетках. Zhou X. at all показали как нейроглиальные клетки способны поддерживать долгосрочную репликацию и продукцию ВГЕ. [22]. РНК ВГЕ обнаруживают в ряде случаев в сыворотке и спинномозговой жидкости, при этом отмечается разрешение неврологических симптомов после клиренса ВГЕ [23,24].

Еще одним из важных критериев клиники ГЕ, вызванного 3 или 4 генотипом, является факт хронического течения инфекции, что не характерно для ВГЕ 1 и 2 генотипа. Хронический гепатит Е (ХГЕ) чаще встречается у пациентов с ослабленным иммунитетом, перенесших трансплантацию солидных органов (примерно у 20–50%), гематологических заболеваний или злокачественных новообразований, а также у ВИЧ-инфицированных, которые не способны спонтанно избавиться от вируса [2, 25, 26].

ХГЕ характеризуется не ярко выраженными клиническими проявлениями. У трети пациентов отмечается лишь слабость и усталость как основные симптомы. Реже наблюдались желтуха, диарея, артралгии [27]. Биохимические показатели крови дают нормальные или незначительные повышения активности аспарагиновой (АСТ) и аланиновой (АЛТ) аминотрансфераз, по сравнению с острым течением ГЕ. Однако, при ХГЕ, вызванном 3

Таблица 3

Показатели	ГЕ, вызванный 1 и 2 генотипом	ГЕ, вызванный 3 и 4 генотипом
Распространенность	Развивающиеся страны с жарким субтропическим климатом (страны Азии и Африки, Мексика и Нигерия)	Развитые страны с умеренным климатом (Европа, США, Россия, страны Юго-Восточной Азии, Япония)
Пути передачи, чаще реализованные	Водный, от матери к плоду, возможен парентеральный.	Пищевой, возможен парентеральный, при трансплантации органов
Источник инфекции	Человек (антропонозная инфекция)	Человек, животные (зооантропонозная инфекция)
Демографические показатели	Все возрастные группы, чаще молодые люди	Взрослое население
Тяжесть клинического течения	Тяжело протекает у беременных	Тяжело протекает у мужчин старшего возраста; у иммунокомпрометированных лиц
Внепеченочные проявление	Наблюдаются чаще у молодых в виде панкреатита, геморрагических проявлений	Наблюдаются чаще у людей среднего и старшего возраста в виде неврологической симптоматики
Хроническое течение	Не описаны	Описаны в основном у пациентов, перенесших трансплантацию органов, с иммунодефицитом

генотипом, описано быстрое их повышение и прогрессирование фиброза печени, в некоторых случаях декомпенсации и смерти. В течение 2–5 лет хронической инфекции ГЕ примерно у 10% пациентов развивается цирроз [2]. Поиск предикторов прогрессировании фиброза показал, что у иммунокомпрометированных пациентов с ВИЧ-инфекцией определенное значение в развития ХГЕ имеет снижение количества CD8+ [28].

Также установлено, что фиброз печени может прогрессировать и после клиренса ВГЕ, при этом не выявлено различий в концентрации РНК ВГЕ у пациентов с прогрессирующим фиброзом печени и без него. [29]. В клинике ХГЕ, как и при других хронических вирусных гепатитах, отмечали внепеченочные проявления, например криоглобулинемию [30]. В России впервые дано описание ХГЕ у пациента с лимфомой Беркитта, у которого выявлена резистентность к рибоверину, связанная с ассоциацией мутаций Y1320H, K1383N и G1634R в вирусной полимеразе HEV, а также со вставкой в HVR, содержащей дупликацию и фрагмент полимеразы [31].

Таким образом, ГЕ представляя собой, как правило, саморазрешающуюся инфекцию у иммунокомпетентных пациентов, превратился в многофакторное, многорисковое заболевание, которое может протекать в тяжелой форме фульминантного гепатита до летального исхода, переходить в хроническую форму и быть многоликим с симптомами внепеченочных проявлений, в зависимости от генотипов ВГЕ. В табл. 3 представлены особенности ГЕ, в зависимости от основных его генотипов.

Заключение:

ВГЕ у здоровых иммунокомпетентных взрослых обычно вызывает бессимптомный, саморазрешающийся гепатит. Тяжелые формы гепатита наблюдаются у иммунокомпрометированных пациентов: у беременных женщин, у пациентов с хроническими заболеваниями, также пациентов, перенесших трансплантацию, с онкозаболеваниями или получающих иммунодепрессивную терапию.

Иммуносупрессия может привести к хроническому течению ВГЕ-инфекции и прогрессировать до фульминантного гепатита, цирроза и смерти. У некоторых пациентов развиваются внепеченочные проявления ГЕ, чаще неврологические осложнения, которые могут протекать без симптомов поражения печени.

Врачи разных специальностей должны учитывать этот вирус, когда у пациентов наблюдается как острый гепатит, так и хронический гепатит или необъяснимые внепеченочные осложнения. Рекомендуется проводить тестирование на наличие маркеров ВГЕ-инфекции у всех пациентов с гепатитом неясной этиологии, при подготовке к трансплантации органов.

Литература:

1. Raji YE, Toung OP, Taib NM, et.al. Hepatitis E Virus: An emerging enigmatic and underestimated pathogen. Saudi J Biol Sci. 2022 Jan;29(1):499-512
2. Songtanin B, Molehin AJ, Brittan K, et.al. Hepatitis E Virus Infections: Epidemiology, Genetic Diversity, and Clinical Considerations. Viruses. 2023 Jun 17;15(6):1389. doi: 10.3390/v15061389.
3. Purdy MA, Harrison TJ, Jameel S, et.al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Hepeviridae. J Gen Virol. 2017 Nov;98(11):2645-2646. doi: 10.1099/jgv.0.000940. Epub 2017 Oct 12. PMID: 29022866; PMCID: PMC5718254.
4. Wang B., Harms D., Yang X.L., et.al. Orthohepevirus C: An Expanding Species of Emerging Hepatitis E Virus Variants. Pathogens. 2020; 9:154. doi: 10.3390/pathogens9030154
5. Wang B., Meng X.J. Hepatitis E virus: Host tropism and zoonotic infection. Curr. Opin. Microbiol. 2021;59:8–15. doi: 10.1016/j.mib.2020.07.004
6. Li P., Liu J., Li Y., Su J., Ma Z., et.al. Глобальная эпидемиология инфекции вируса гепатита E: систематический обзор и метаанализ. Liver Int. 2020;40:1516–1528. doi: 10.1111/liv.14468.
7. Михайлов М.И., Шахгильдян И.В., Онищенко Г.Г. Энтеральные вирусные гепатиты (этиология, эпидемиология, диагностика, профилактика). // М.: ВУНМЦ Росздрава. — 2007. — 349с.
8. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, et.al. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. Hepatology. 2012 Apr;55(4):988-97. doi: 10.1002/hep.25505. PMID: 22121109.
9. Kamar N. Hepatitis E // Lancet. — 2012. — Vol. 379, № 9835. — P. 2477-2488.
10. Wedemeyer H., Pischke S., Manns M.P. Pathogenesis and treatment of hepatitis E virus infection. Gastroenterology. 2012;142:1388–1397.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2012.02.014.
11. Aggarwal R, Goel A. Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis E Virus Genotype 1 and 2 Infections. Cold Spring Harb Perspect Med. 2019 Jul 1;9(7):a032136. doi: 10.1101/cshperspecta 032136. PMID: 29735580; PMCID: PMC6601454.
12. Tosone G, Simeone D, Spera AM, et.al. Epidemiology and pathogenesis of fulminant viral hepatitis in pregnant women. Minerva Ginecol. 2018 Aug;70(4):480-486. doi: 10.23736/S0026-4784.17.04107-7. Epub 2017 Oct 9. PMID: 28994560.
13. Singh S., Mohanty A., Joshi Y. et al. Mother-to-child transmission of hepatitis E virus infection. Indian J Pediatr. 2003; 70: 37-39.
14. Chilaka VN, Konje JC. Viral Hepatitis in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021 Jan;256:287-296. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.052.

15. Алаторцева Г.И., Бакирова З., Лухверчик Л.Н. и др. Серопревалентность вируса гепатита Е (Hepeviridae: Orthohepevirus: Orthohepevirus A) среди беременных женщин в эндемичном регионе Кыргызстана. Вопросы вирусологии. 2020; 65(4): 218-227.

16. Mikhailov MI, Karlsen AA, Potemkin IA, et al. Geographic and Temporal Variability of Hepatitis E Virus Circulation in the Russian Federation. Viruses. 2022 Dec 22;15(1):37. doi: 10.3390/v15010037. PMID: 36680077; PMCID: PMC9865877.

17. Михайлов М.И., Кюрегян К.К., Малинникова Е.Ю., и др. Гепатит Е, к 40-летию открытия вируса академиком РАМН М.С. Балаяном Журнал инфектологии. 2021. Т. 13. № 3. С. 153-158

18. Михайлов М.И., Малинникова Е.Ю., Кюрегян К.К., и др. Парадокс Балаяна //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2019. –№ 1. С. 80-85

19. Малинникова Е.Ю. Автореферат. Клинико-эпидемиологическая характеристика гепатита Е в Российской Федерации: автореферат дис доктора медицинских наук. 2014: 48 с.

20. Малинникова Е.Ю., Коптюг В.Г., Потемкин И.А., и др. Неврологические проявления гепатита Е // Инфекционные болезни. – 2013. – №1. – С.16-20

21. Fousekis FS, Mitselos IV, Christodoulou DK. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus: An overview. Clin Mol Hepatol. 2020 Jan;26(1):16-23. doi: 10.3350/cmh.2019.0082.

22. Liu H, Ma Y. Hepatitis E virus-associated Guillain-Barre syndrome: Revision of the literature. Brain Behav. 2020 Jan;10(1):e01496. doi: 10.1002/brb3.1496. Epub 2019 Dec 11. PMID: 31828968; PMCID: PMC6955827.

23. Fukae J, Tsugawa J, Ouma S, et.al. Guillain-Barre and Miller Fisher syndromes in patients with anti-hepatitis E virus antibody: a hospital-based survey in Japan. Neurol Sci 2016;37:1849–1851.

24. Kamar N, Izopet J, Cintas P, et al. Hepatitis E virus-induced neurological symptoms in a kidney-transplantpatient with chronic hepatitis. Am J Transplant 2010;10:1321–1324

25. Pischke S., Peron J-M., von Wulffen M., et.al. Chronic Hepatitis E in Rheumatology and Internal Medicine Patients: A Retrospective Multicenter European Cohort Study. Viruses. 2019; 11: 186-196; doi:10.3390/v11020186

26. Hansrivijit P., Trongtorsak A., Puthenpura M.M., et.al. Hepatitis E in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. World. J. Gastroenterol. 2021; 27(12): 1240-1254. doi: 10.3748/wjg.v27.i12.1240

27. Murali A.R., Kotwal V., Chawla S. Chronic hepatitis E: A brief review. World J Hepatol. 2015; 8; 7(19): 2194-2201. doi: 10.4254/wjh.v7.i19.2194.

28. Debing Y., Gisa A., Dallmeier K., et.al. A mutation in the hepatitis E virus RNA polymerase promotes its replication and associates with ribavirin treatment failure in organ transplant recipients. Gastroenterolo-gy. 2014; 147: 1008–1011. doi: 10.1053/j.gastro.2014.08.040

29. Pischke S, Stiefel P, Franz B, et al. Chronic hepatitis e in heart transplant recipients. Am J Transpla et al. nt 2012;12:3128–3133.

30. Jha AK, Kumar G, Dayal VM, et.al. Neurological manifestations of hepatitis E virus infection: An overview. World J Gastroenterol. 2021 May 14;27(18):2090-2104. doi: 10.3748/wjg.v27.i18.2090. PMID: 34025066; PMCID: PMC8117739.

31. Ильченко Л.Ю., Асади Мобархан Ф.А., Карлсен А.А. и др. Хронический гепатит Е у пациента с лимфомой Беркитта. Терапия. 2022; 8(3): 109–115. doi:10.18565/therapy.2022.3.109-115

УДК:616.36-002:618.2.3-036
DOI: 10.70948/1694-8459-2025-1(9)-129-140

HBV-ИНФЕКЦИЯ И БЕРЕМЕННОСТЬ: СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ТРАНСМИССИИ

Турсунбаева М. С.

Международная высшая школа медицины, г. Бишкек

Аннотация: *В работе представлен обзор современной литературы, посвящённой вирусному гепатиту В (HBV) у беременных. Рассматриваются актуальные данные об эпидемиологии и распространённости инфекции в различных регионах мира, патогенезе и особенностях клинического течения заболевания в период гестации. Особое внимание уделено взаимному влиянию беременности и HBV-инфекции, исходам для плода и новорождённого, а также мерам профилактики вертикальной (перинатальной) передачи вируса от матери к ребёнку. Освещены современные подходы к диагностике и мониторингу HBV-инфекции у беременных женщин.*

Ключевые слова: *вирусный гепатит В, беременность, вертикальная передача, перинатальная инфекция, противовирусная терапия, исходы беременности.*

HBV-ИНФЕКЦИЯСЫ ЖАНА КОШ БОЙЛУУЛУК: ЭПИДЕМИОЛОГИЯНЫН, ООРУНУН БЕЛГИЛЕРИНИН, АНЫКТОО ЖОЛДОРУНУН ЖАНА ЭНЕДЕН БАЛАГА ЖУГУУНУН АЛДЫН АЛУУНУН АЗЫРКЫ АСПЕКТИЛЕРИ

Турсунбаева М.С.

Эл аралык Жогорку Медициналык Мектеби, Бишкек ш.

Аннотация*: Макалада кош бойлуу аялдардын В вирустук гепатитине (HBV) арналган заманбап адабияттарга сереп берилген. Макалада дүйнөнүн ар кайсы аймактарында инфекциянын эпидемиологиясы жана таралышы, кош бойлуулук учурундагы оорунун патогенези жана клиникалык өзгөчөлүктөрү боюнча учурдагы маалыматтар каралат. Кош бойлуулуктун жана ВГВ инфекциясынын өз ара таасирине, түйүлдүк жана жаңы төрөлгөн бала үчүн натыйжаларга, ошондой эле вирустун энеден балага вертикалдык (перинаталдык) өтүшүн алдын алуу чараларына өзгөчө көңүл бурулат. Кош бойлуу аялдарда ВГВ инфекциясын диагностикалоого жана мониторинг жүргүзүүгө заманбап ыкмалар камтылган.*

Негизги сөздөр: *вирустук гепатит В, кош бойлуулук, вертикалдык инфекция, перинаталдык инфекция, антивирустук терапия, кош бойлуулуктун натыйжалары.*

HBV INFECTION AND PREGNANCY: CURRENT ASPECTS OF EPIDEMIOLOGY, CLINICAL FEATURES, TESTING AND PREVENTION OF VERTICAL TRANSMISSION

Tursunbaeva M.S.

International higher school of medicine, Bishkek

Abstract: *The article presents a review of the current literature on viral hepatitis B (HBV) in pregnant women. It considers current data on the epidemiology and prevalence of the infection in various regions of the world, pathogenesis and clinical features of the disease during gestation. Particular attention is paid to the mutual influence of pregnancy and HBV infection, outcomes for the fetus and newborn, as well as measures to prevent*

vertical (perinatal) transmission of the virus from mother to child. Modern approaches to the diagnosis and monitoring of HBV infection in pregnant women are covered.

Key words: *viral hepatitis B, pregnancy, vertical transmission, perinatal infection, antiviral therapy, pregnancy outcomes.*

Введение

Вирусный гепатит В (ВГВ) остаётся одной из самых значимых инфекционных проблем современности, несмотря на наличие эффективной вакцины. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) (2023), в мире насчитывается около 296 миллионов человек с хронической инфекцией вируса гепатита В (HBV) с ежегодной регистрацией около 1,5 миллионов новых случаев [1].

Беременность придаёт течению вирусных гепатитов особый характер, повышая риск вертикальной передачи инфекции от матери к плоду. Передача HBV от инфицированной матери – один из ведущих путей хронизации инфекции у детей, особенно в регионах с высокой эндемичностью. Без профилактики риск передачи HBV от HBeAg-положительной матери может достигать 70–90%, тогда как при HBeAg-отрицательном статусе составляет около 10-40% [2; 3]. Важно отметить, что у большинства беременных женщин ВГВ инфекция протекает бессимптомно, однако в ряде случаев может оказывать негативное влияние на течение гестации с повышенным риском таких осложнений, как преждевременные роды, гестационная гипертензия и внутриутробная задержка роста [4]. Кроме того, в послеродовом периоде возможно обострение гепатита вследствие иммунной перестройки.

На сегодняшний день противовирусная терапия (ПВТ) с применением нуклеотидных аналогов (например, тенофовира) в III триместре беременности, а также иммунизация новорождённых в первые 12 часов жизни, рассматриваются как ключевые меры профилактики вертикальной передачи [2; 5].

Цель: анализ современных данных по эпидемиологии, клиническим особенностям, диагностике, ведению беременных с ВГВ и профилактике передачи инфекции плоду.

Эпидемиология вирусного гепатита В среди беременных. Уровень инфицированности беременных женщин зависит от эндемичности региона. Так, в странах с высокой распространённостью HBV (Юго-Восточная Азия, Африка южнее Сахары) доля HBsAg-позитивных беременных может достигать 8–15% [6; 7; 8; 9], тогда как в регионах с низкой эндемичностью (Северная Европа, США) этот показатель составляет менее 1% [10; 11]. В России по данным ряда региональных эпидемиологических исследований частота выявления HBsAg среди беременных колеблется от 1,5 до 3,5% [12].

К факторам риска инфицирования HBV у беременных относят многократные медицинские вмешательства, инъекционное употребление наркотиков, наличие полового партнёра с HBV-инфекцией, отсутствие вакцинации в анамнезе, проживание в регионах с высокой эндемичностью, а также гемотрансфузии в прошлом [13]. При этом около 90% инфицированных беременных не имеют выраженных клинических проявлений, что служит причиной высокого риска вертикальной передачи и обосновывает обязательный скрининг в первом триместре беременности. Установлено, что при высокой вирусной нагрузке и наличии HBeAg риск инфицирования новорождённого достигает 90%, тогда как при низкой вирусной репликации он не превышает 10–20%. Применение противовирусной терапии в третьем триместре и иммунизация новорождённого существенно снижают этот риск [14].

Исследования, проведенные в Кыргызстане, показали, что серопревалентность HBsAg у беременных женщин может достигать до 10%, что соответствует средней и высокой степени эндемичности [15; 16]. Согласно официальным данным за период 2003–2012 гг., заболеваемость вирусным гепатитом В среди женщин имела выраженную тенденцию к снижению, достигнув 6,7 на 100 тыс. в 2010 г., но в г. Бишкек, в связи с доступностью к диагностическим методам,

показатели инфицированности HBV стабильно превышали республиканские значения, так, в 2012 году уровень заболеваемости среди женщин составил 7,1 на 100 тыс., а удельный вес ВГВ в этиологической структуре вирусных гепатитов у женщин составил 10,3% [17]. С учётом активных миграционных процессов, очаговой заболеваемости в крупных населенных пунктах (Бишкек, Ош, Чуйская область), низкая выявляемость инфицированных и ограниченный охват вакцинацией представляют собой ключевые барьеры в борьбе с вирусом HBVв Кыргызской Республике, особенно в отношении женщин репродуктивного возраста и беременных [18].

Таким образом, распространённость вирусного гепатита В среди беременных женщин значительно варьирует в зависимости от региона и страны. Наиболее высокие показатели отмечаются в странах Африки, тогда как в Северной Америке и Европе показатели значительно ниже. Эти данные подчёркивают необходимость проведения активного скрининга на ВГВ среди беременных женщин, особенно в регионах с высокой эндемичностью, для предотвращения передачи инфекции от матери к ребёнку.

Патогенез и особенности течения HBV-инфекции при беременности.

Биология вируса HBV и иммунный ответ. Вирус гепатита В (HBV) относится к семейству Hepadnaviridae, роду Orthohepadnavirus и представляет собой частично двуцепочечный ДНК-содержащий вирус с уникальной структурой и механизмами репликации. Диаметр вириона составляет приблизительно 42 нм (так называемые частицы Дейна), он состоит из внешней оболочки с поверхностным антигеном (HBsAg) и внутреннего нуклеокапсида, содержащего ядерный антиген (HBcAg), вирусную ДНК и вирусную полимеразу [19]. HBV имеет высокую генетическую вариабельность, на сегодняшний день выделяют не менее 10 генотипов (A–J), различающихся по географической распространённости и клиническому течению заболевания [20]. В Центральной Азии, включая Кыргызстан, по данным молекулярно-генетических исследований, преобладают генотипы D и A, ассоциированные с более высоким риском хронической инфекции и неблагоприятными исходами, включая фиброз и гепатоцеллюлярную карциному [21].

Уникальной особенностью HBV является его способность интегрироваться в геном гепатоцитов и образовывать ковалентно замкнутую кольцевую ДНК (cccDNA), что объясняет стойкую персистенцию вируса и сложности полного излечения [22]. Это также служит причиной так называемого оккультного гепатита В, когда при отсутствии HBsAg в сыворотке сохраняется вирусная ДНК в печени. Особое значение приобретают иммунологические особенности вируса, включая продукцию HBsAg, HBeAg и HBcAg. HBeAg рассматривается как маркёр активной репликации и высокой вирусной нагрузки, особенно значимый у беременных, поскольку его наличие у матери значительно повышает риск перинатальной передачи [23]. Иммунный ответ при вирусном гепатите В (ВГВ) играет ключевую роль в определении клинического исхода инфекции – от полного выздоровления до хронизации. Характер иммунного ответа зависит от взаимодействия врождённого и адаптивного звеньев иммунной системы, а также от состояния организма, в частности – беременности, при которой наблюдается физиологическая иммуносупрессия. На ранних этапах инфекции активируются клетки врождённого иммунитета – дендритные клетки, NK-клетки и моноциты, однако ВГВ обладает механизмами, позволяющими уклоняться от их распознавания [24]. Адаптивный иммунный ответ развивается позже, в основном за счёт HBV-специфических CD8+ и CD4+ Т-лимфоцитов, продуцирующих интерферон-γ, TNF-α и другие провоспалительные цитокины [25]. При хронической HBV-инфекции формируется Т-клеточная истощенность, сопровождающаяся снижением экспрессии интерлейкинов и активационных рецепторов. Это состояние особенно выражено у пациентов с высокой вирусной нагрузкой и наличием HBeAg [26].

У беременных женщин, особенно во втором и третьем триместрах, наблюдается естественная иммуносупрессия, направленная на сохранение плода, что способствует персистенции вируса и снижению иммунного контроля над инфекцией [27]. В результате

возрастает риск активной репликации HBV и вертикальной передачи. Иммунологический профиль беременных с ВГВ отличается от небеременных: наблюдается увеличение регуляторных Т-клеток (Treg), снижение продукции интерферона-γ и IL-2, что может объяснять преобладание бессимптомных форм, но также способствует реактивации вируса в послеродовом периоде [28].

Наличие HBeAg у матери и высокая концентрация HBV-DNA (>200 000 МЕ/мл) рассматриваются как основные иммунологические предикторы вертикальной передачи вируса, несмотря на проводимую вакцинацию [29]. Поэтому иммунофенотипирование беременных с ВГВ имеет диагностическое и прогностическое значение. Также доказано изменение соотношения Th1/Th2-клеток в сторону Th2 при хроническом гепатите В, что дополнительно снижает клеточно-опосредованный иммунитет [30]. Эти сдвиги играют роль в развитии фиброза и гепатоцеллюлярной карциномы, особенно при длительной инфекции.

Пути передачи HBV включают парентеральный, половой и вертикальный, причём в эндемичных регионах значительную роль играет именно передача от матери к ребёнку – как во время родов, так и внутриутробно при высокой вирусной нагрузке и наличии HBeAg [31]. Вирус обнаруживается в крови, слюне, сперме и других биологических жидкостях, но наибольшую инфекционность представляет кровь. Следует отметить, что HBV отличается высокой устойчивостью во внешней среде и может сохраняться на поверхностях при комнатной температуре до 7 дней, что делает его в десятки раз более заразным, чем ВИЧ [32].

Таким образом, HBV обладает уникальными биологическими свойствами, включая способность к персистенции за счёт формирования cccDNA и интеграции в геном гепатоцитов. Генотипы вируса, особенно A и D, распространённые в Центральной Азии, ассоциированы с более тяжёлым течением и риском хронизации. Особенности строения вируса, его антигенная структура (HBsAg, HBeAg, HBcAg) и механизмы репликации имеют важное значение при оценке риска вертикальной передачи, тяжести заболевания и выбора тактики ведения. Иммунный ответ при HBV-инфекции является ключевым фактором, определяющим клиническое течение заболевания. У беременных женщин наблюдается физиологическая иммуносупрессия, снижение активности Т-лимфоцитов и усиление регуляторного звена иммунной системы, что способствует репликации вируса и может вести к реактивации инфекции. Наличие HBeAg, высокая вирусная нагрузка и нарушения цитокинового профиля повышают риск передачи вируса плоду и осложнений в послеродовом периоде. Однако в эндемичных регионах данные об иммунологических особенностях у беременных с HBV ограничены, что создаёт потребность в углублённом изучении этих механизмов на популяционном уровне.

Влияние беременности на течение вирусного гепатита В. Беременность оказывает значительное влияние на иммунологические механизмы организма, способствуя развитию иммунной толерантности с целью сохранения плода. Эти изменения могут модифицировать течение хронических вирусных инфекций, включая гепатит В. У женщин с хронической HBV-инфекцией в период беременности чаще наблюдается клиническое благополучие или минимальные проявления заболевания, что обусловлено преобладанием Th2-ответа и снижением активности Th1-клеток [33; 34]. Такая иммуносупрессия может временно подавлять воспалительную реакцию печени. Тем не менее, после родов, на фоне восстановления иммунного статуса, возможно развитие фазы иммунной реконституции, сопровождающейся реактивацией вируса, повышением уровня АЛТ и риском обострения заболевания [35]. Особенно это актуально для пациенток с высокой вирусной нагрузкой. Также следует учитывать, что беременность не только влияет на клиническое течение гепатита В, но и имеет эпидемиологическое значение, поскольку при отсутствии антенатального скрининга и адекватной профилактики вертикальной передачи ВГВ возможна передача вируса новорождённому [36; 37]. Таким образом, своевременная диагностика и ведение HBV-инфекции у беременных имеет ключевое значение как для здоровья матери, так и для профилактики инфицирования ребёнка.

Влияние хронической HBV-инфекции на течение беременности. Хронический вирусный гепатит В у беременных может оказывать влияние на течение гестационного периода, способствуя развитию как общих акушерских осложнений, так и печёночных нарушений. При этом характер влияния зависит от вирусной нагрузки, активности репликации и сопутствующих факторов, включая степень фиброза и иммунологическое состояние женщины. Согласно данным систематических обзоров, у беременных с HBV чаще отмечаются следующие осложнения [38, 39]:

- угроза прерывания беременности;
- анемия;
- преждевременные роды;
- гестозы различной степени тяжести;
- повышенный риск кровотечений в родах.

Некоторые исследования указывают на повышение частоты внутриутробной гипотрофии плода и перинатальной смертности у матерей с активной формой гепатита и высокой вирусной нагрузкой [40]. Особенно неблагоприятными факторами считаются наличие HBeAg и уровень HBV-DNA выше 200 000 МЕ/мл, что связано не только с риском инфицирования новорождённого, но и с более тяжёлым течением беременности [36].

Отечественные исследования показывают, что в эндемичных регионах Центральной Азии, включая Кыргызстан, у беременных с HBV-инфекцией значительно чаще встречаются анемия беременных (до 54%), отёчно-гипертензивные синдромы (до 26%), а также фетоплацентарная недостаточность [41]. При этом течение беременности у женщин с HBV-инфекцией нередко остаётся недостаточно контролируемым, особенно при отсутствии регулярного вирусологического мониторинга. В ряде случаев это приводит к позднему выявлению активной инфекции, что снижает эффективность возможных профилактических мер по предотвращению вертикальной передачи [42].

Сравнительные исследования также отмечают более высокую частоту [43]:

- оперативных родоразрешений (кесарево сечение);
- послеродовых осложнений (эндометрит, субинволюция матки);
- длительной желтухи у новорождённых.

Таким образом, хроническая HBV-инфекция у беременных ассоциирован с повышенным риском акушерских осложнений и неблагоприятных исходов беременности, особенно при высокой вирусной нагрузке и активной репликации вируса. Влияние HBV на течение гестации связано не только с прямым повреждающим действием вируса на печень, но и с нарушением иммунной регуляции, развитием фетоплацентарной недостаточности и нарушением адаптационных механизмов беременности.

Однако в существующей литературе преимущественно представлены обобщённые данные, полученные в странах с иной эпидемиологической ситуацией и системой перинатального наблюдения. В то же время для Кыргызстана – страны с высокой эндемичностью и выраженной вирусной нагрузкой в популяции – остаётся открытым вопрос о структуре и частоте гестационных осложнений у беременных HBV-инфекцией. Практически нет исследований, как вирусная активность и фиброз влияют на течение беременности и родов в реальных клинических условиях региона. Эти обстоятельства подчёркивают необходимость комплексного анализа и клинико-функциональной характеристики беременных с HBV-инфекцией в эндемичных зонах Кыргызской Республики.

Обострения вирусного гепатита В в послеродовом периоде. Послеродовой период представляет собой уязвимое окно для женщин с хронической HBV-инфекцией, когда возможна реактивация вируса и развитие гепатита. Это связано с резким изменением иммунного баланса: после родов иммунная система переходит от преимущественно иммуносупрессивного состояния, характерного для беременности, к восстановлению Th1-опосредованного ответа. Такой

«иммунный рикошет» может спровоцировать выраженную воспалительную реакцию в печени [44; 45]. Обострения HBV в этот период часто проявляются повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), иногда в сочетании с ростом вирусной нагрузки. У части пациенток возможно развитие клинически значимого гепатита, в том числе с желтушным синдромом, что требует тщательного мониторинга и, в ряде случаев, противовирусной терапии [46]. Особую настороженность вызывают пациентки, получавшие противовирусное лечение в третьем триместре беременности для профилактики вертикальной передачи HBV. После родов прекращение терапии может привести к «отскоку» вирусной репликации и острому обострению заболевания [47]. В связи с этим актуальными остаются вопросы оптимального времени отмены противовирусных препаратов и необходимости продления лечения в послеродовом периоде. Таким образом, стратегия ведения HBV-позитивных женщин должна предусматривать активное наблюдение в первые месяцы после родов, включая регулярный контроль АЛТ и HBV-ДНК, особенно у пациенток с высокой репликацией вируса во время беременности или получавших антивирусную терапию.

Течение HBV-инфекции у беременных. В большинстве случаев у беременных с хронической HBV-инфекцией заболевание протекает бессимптомно или в неактивной форме носительства, особенно при низкой вирусной нагрузке и отсутствии HBeAg [48]. Однако существует и обратная тенденция: у части женщин в III триместре беременности возможно усиление вирусной репликации, особенно при исходно высокой виремии. Это обусловлено физиологическим снижением клеточного иммунитета, в частности активности CD8+ Т-лимфоцитов и NK-клеток, а также смещением иммунного ответа в сторону Th2-профиля [49; 50].

Установлено, что беременность может стать триггером реактивации HBV-инфекции, особенно в послеродовом периоде, когда происходит резкое восстановление иммунной активности. Это состояние характеризуется повышением уровня трансаминаз (ALT, AST) и может проявляться клинически в виде обострения хронического гепатита [51]. У беременных с HBV-инфекцией нередко регистрируются повышенные уровни печёночных ферментов даже при отсутствии выраженной симптоматики. Часто наблюдаются астеновегетативный синдром, субфебрилитет, лёгкая желтуха, что затрудняет дифференциальную диагностику с другими гепатопатиями беременности, такими как холестаз и гестоз [52]. Некоторые исследования показывают, что женщины с ВГВ чаще имеют [53]:

- гепатомегалию;
- спленомегалию;
- биохимические признаки умеренного фиброза;
- сопутствующую анемию или гестоз.

Особое внимание уделяется формированию фиброза печени во время беременности. Современные неинвазивные методы (эластография, фибротест) позволяют оценить степень поражения паренхимы печени, что важно для прогнозирования исходов беременности и тактики ведения. Установлено, что беременные с умеренным и выраженным фиброзом (≥F2 по METAVIR) имеют более высокий риск осложнений, включая преждевременные роды и внутриутробную гипотрофию плода [54]. Также у части пациенток наблюдаются сочетанные инфекции (HBV+HDV, HBV+HCV), которые могут усиливать репликативную активность и неблагоприятно влиять на течение гестации [55].

Таким образом, несмотря на частое бессимптомное течение HBV у беременных, вирус остаётся потенциально опасным как для матери, так и для плода, особенно при высокой вирусной нагрузке и наличии иммунных сдвигов. Это требует регулярного мониторинга вирусологических и биохимических показателей в течение всей беременности.

Исходы для плода и новорождённого. Исход беременности у женщин с хроническим вирусным гепатитом В (ХГВ) во многом определяется степенью вирусной активности, наличием HBeAg, вирусной нагрузкой, а также состоянием фетоплацентарной системы. При

бессимптомном течении и низком уровне вирусной репликации беременность может завершиться рождением здорового ребёнка, однако при наличии неблагоприятных факторов риск неблагополучных перинатальных исходов возрастает.

К основным возможным последствиям для новорождённого относят [56; 57]:

- риск инфицирования ребёнка HBV;
- низкую массу тела при рождении (гипотрофию);
- преждевременные роды;
- фетоплацентарную недостаточность;
- желтуху новорождённого.

Наиболее значимым исходом является перинатальная (вертикальная) передача вируса, вероятность которой может достигать до 90% при наличии у матери HBeAg и HBV-DNA > 10^6 МЕ/мл и отсутствии профилактики [36; 42]. В то же время своевременное введение вакцины против HBV и специфического иммуноглобулина в первые 12 часов жизни позволяет снизить риск инфицирования менее чем до 5% [58]. Однако даже у новорождённых, получивших полный курс иммунизации, возможно развитие оккультной формы инфекции, особенно при высокой вирусной нагрузке у матери, генотипе D и наличии сопутствующих факторов риска [59]. Это подчёркивает необходимость долгосрочного наблюдения за детьми, рождёнными от инфицированных матерей. Некоторые исследования также указывают на связь между HBV-инфекцией у матери и задержкой внутриутробного развития, а также повышением частоты госпитализаций и инфекционных осложнений в первый год жизни [60]. Отечественные наблюдения показывают, что в эндемичных регионах около 8–12% новорождённых от матерей с активной формой ХГВ имеют положительный HBsAg в возрасте 1 года, несмотря на иммунизацию, что требует дополнительного изучения причин неэффективности профилактики [61].

Профилактика вертикальной (перинатальной) передачи HBV от матери к ребёнку. Профилактика вертикальной (перинатальной) передачи вируса гепатита В от матери к ребёнку является одним из ключевых направлений борьбы с распространением HBV, особенно в странах с высокой эндемичностью. Основные стратегии включают активную и пассивную иммунизацию новорождённого, а также – при наличии определённых показаний – противовирусную терапию матери в третьем триместре.

Согласно рекомендациям ВОЗ и Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), всем новорождённым от HBsAg-положительных матерей показано:

- введение первой дозы вакцины против HBV в течение 12 часов после рождения;
- одновременное введение специфического иммуноглобулина (HBIG), если мать HBeAg-позитивна или имеет высокую вирусную нагрузку [58; 62].

При этом эффективность комбинированной профилактики (вакцина + HBIG) составляет до 95–98%, при условии соблюдения сроков введения и завершения полного вакцинального курса [63]. Однако в эндемичных регионах, включая Кыргызстан, обеспечение HBIG не всегда возможно, что может снижать эффективность профилактики [61]. Важным компонентом профилактики также является назначение противовирусной терапии (тенофовир) беременным с HBV-DNA > 200 000 МЕ/мл в III триместре. Многочисленные исследования подтвердили безопасность тенофовира при беременности и его эффективность в снижении риска передачи вируса новорождённому [3; 18; 29; 36; 40].

Однако в странах с ограниченными ресурсами часто отсутствует:

- возможность рутинного вирусологического мониторинга (HBV-DNA);
- доступ к противовирусной терапии;
- достаточное количество иммуноглобулина HBIG.

В Кыргызстане вакцинация новорождённых проводится с 1999 года и входит в Национальный календарь прививок. Тем не менее, по данным ряда исследований, уровень охвата вакциной в первые 12 часов жизни варьирует от 80 до 95%, а HBIG доступен не во всех родильных домах, особенно в южных регионах страны [64]. Кроме того, важную роль играет информированность самих беременных женщин и медицинского персонала: по локальным данным, до 40% женщин с HBsAg не получают должного консультирования во время беременности, а данные о вирусной нагрузке отсутствуют в большинстве случаев [65].

Современные подходы к диагностике и мониторингу HBV-инфекции у беременных.

Диагностика вирусного гепатита В у беременных включает комплекс серологических и молекулярных методов, позволяющих определить как стадию инфекции, так и риск вертикальной передачи. При беременности особенно важно своевременное выявление активной репликации вируса, а также мониторинг функционального состояния печени. Основу скрининга составляет определение HBsAg, который рекомендуется всем беременным женщинам при постановке на учёт – вне зависимости от факторов риска [66]. При положительном результате выполняется расширенная панель: HBeAg, anti-HBe, anti-HBc (IgM/IgG), а также определение вирусной нагрузки (HBV-DNA) [48]. Наличие HBeAg и/или высокая вирусная нагрузка (>200 000 МЕ/мл) свидетельствует об активной репликации вируса и высоком риске перинатальной передачи, что требует принятия мер по профилактике — в частности, назначения противовирусной терапии в III триместре [36].

Также важна оценка состояния печени. У беременных для этого применяются [67]:

- биохимические показатели (ALT, AST, билирубин, щелочная фосфатаза);
- коагулограмма (ПТИ, МНО, фибриноген);
- УЗИ органов брюшной полости (состояние печени, селезёнки, желчных путей);
- неинвазивная оценка фиброза – фибротест, эластография (вне обострения).

В странах с развитой системой пренатального наблюдения особое внимание уделяется регулярному мониторингу вирусной нагрузки, особенно у женщин с активной формой ХГВ. Однако в Кыргызстане HBV-DNA определяется не более чем у 10–15% HBsAg-положительных беременных [65]. Также недостаточно применяются прогностические шкалы оценки риска передачи вируса, включая вирусологические и иммунологические показатели. Отсутствие стандартизированных маршрутов наблюдения снижает эффективность индивидуального ведения HBV-инфицированных беременных [68].

Перспективным направлением считается иммунофенотипирование, определение цитокинового профиля (IFN-γ, IL-10, IL-6), статуса Treg-клеток, что может позволить дифференцировать активные и латентные формы инфекции и предсказать риск реактивации в послеродовом периоде [21].

Наличие противоречий и пробелов в существующих исследованиях. Анализ отечественной и зарубежной литературы показывает, что вирусный гепатит В у беременных женщин представляет собой сложную клинико-эпидемиологическую проблему, затрагивающую не только здоровье матери, но и исходы для плода и новорождённого. Несмотря на наличие обширного объема данных, отдельные аспекты остаются недостаточно изученными и сопровождаются противоречивыми результатами. Во-первых, большинство крупных международных исследований касаются популяций с доступом к широким диагностическим возможностям, противовирусной терапии и полной схемой профилактики. В то же время данные из регионов с высокой эндемичностью и ограниченными ресурсами, таких как Кыргызстан, представлены фрагментарно или вовсе отсутствуют. Во-вторых, остаются недостаточно изученными клинико-функциональные особенности HBV-инфекции у беременных, включая: частоту активных форм и фиброза; особенности иммунного ответа у беременных; частоту реактиваций в послеродовом периоде; влияние вирусной нагрузки на течение беременности и родов. В-третьих, в литературе присутствуют противоречия относительно: степени влияния HBV

на акушерские осложнения; необходимости кесарева сечения при высокой виремии; длительных исходов у новорождённых, инфицированных при рождении, несмотря на вакцинацию. Также остаются открытыми вопросы: оценки эффективности существующих схем профилактики в реальной практике; доступности диагностики и мониторинга HBV у беременных в условиях эндемичного региона; уровня информированности женщин и медперсонала о рисках и тактике ведения. Наконец, практически не представлены работы, в которых бы комплексно оценивались вирусологические, клинические, лабораторные и акушерские данные у беременных с HBV-инфекцией в Кыргызстане, с последующим анализом исходов у новорождённых.

Заключение:

- Проблема HBV-инфекции у беременных женщин в эндемичных регионах остаётся актуальной как с точки зрения клинико-функциональной оценки состояния пациенток, так и с позиции профилактики неблагоприятных перинатальных исходов. На сегодняшний день накоплен значительный объём данных о глобальной эпидемиологии, этиологии, механизмах передачи и современных подходах к ведению HBV-инфекции.
- Недостаточно полно представлены исследования, посвящённые течению хронической HBV-инфекции у беременных, клиническим проявлениям, степени фиброзных изменений, вирусной активности, особенностям иммунного ответа и акушерским осложнениям.
- Крайне ограничены данные о состоянии новорождённых, эффективности профилактики вертикальной передачи в реальных условиях и достоверности поствакцинального контроля.

Литература:

1. World Health Organization (2023). *Hepatitis B*. Retrieved from https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b
2. Terrault, N. A., Lok, A. S. F., McMahon, B. J., Chang, K. M., Hwang, J. P., Jonas, M. M., & Yim, C. (2018). Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance // *Hepatology. T.4. №*67. – С. 1560–1599. https://doi.org/10.1002/hep.29800
3. Pan, C. Q., Duan, Z., Dai, E., Zhang, S., Han, G., Wang, Y., & Zhang, H. (2022). Tenofovir to Prevent Hepatitis B Transmission in Mothers with High Viral Load // *The New England Journal of Medicine. №* 374. – С. 2324–2334. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508660
4. Zhang, L., Gui, X., Wang, B., & et al. (2020). Maternal chronic hepatitis B infection and pregnancy outcomes: A retrospective cohort study // *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2020. № 196. https://doi.org/10.1186/s12884-020-02888-6
5. European Association for the Study of the Liver (EASL). (2017). EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection //*Journal of Hepatology. T. 2.* № 67. – С. 370–398. https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021
6. Atalabi OM, Onyedibe KI, Sheyin A, Akele RY, Okolo MO, Audu RA, et al. Seroprevalence and associated risk factors of hepatitis B virus infection among pregnant women in Jos, North-Central Nigeria // *PloS One*. 2021. Т. 4. № 6. doi:10.1371/journal.pone.0248728.
7. Buseri FI, Seiyaboh E, Jeremiah ZA. Surveying infections among pregnant women in the Niger Delta, Nigeria // *Afr J Microbiol Res*. 2010. Т.8. №4. – С. 648–652.
8. Yimer M, Abera B, Mulu W. Seroprevalence and risk factors of hepatitis B virus among pregnant women in South West Ethiopia // *World J Gastroenterol*. 2017. Т. 10. №23. – С. 1895–1901. doi:10.3748/wjg.v23.i10.1895.
9. Yang S, Liu M, Wang L, Zhang T, Lu J, Zuo D, et al. Hepatitis B virus infection among pregnant women in China: a systematic review and meta-analysi // *World J Gastroenterol*. 2016. Т. 34. №22. – С. 7860–7870. doi:10.3748/wjg.v22.i34.7860.
10. Pan C.Q., Zhang J.X. Natural history and clinical consequences of hepatitis B virus infection // Int J Med Sci. 2005. Т. 1. №2. – С. 36–40.

11. Chen D.S. Hepatitis B vaccination: The key towards elimination and eradication of hepatitis B // J Hepatol. 2009. Т. 4. №50. – С. 805–816.
12. Комарова А.Л., Смирнова Н.И. Распространенность HBsAg среди беременных женщин в регионе средней эндемичност // Инфекционные болезни. 2021. Т.2. №12. – С. 42–47.
13. Polaris Observatory Collaborators. Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study // Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018. Т. 6. №3. – С. 383–403.
14. Coll O, Suy A, Hernandez S. Viral hepatitis and pregnancy // *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012. №30 (Suppl 7). -С. 57–62. doi:10.1016/S0213-005X(12)70143-5.
15. Сатарова Г.Р., Абдыкадырова Ч.Т. Эпидемиология вирусного гепатита В среди беременных женщин в Кыргызстане // Вестник КГМА. 2021.
16. Шоонаева Н.Д. Анализ заболеваемости вирусными гепатитами женщин Кыргызской Республики // Современная медицина: актуальные вопросы. 2016. Т. 47. № 4. – С. 8–13.
17. Тобокалова С.Т., Бекенова Д.С., Заирова Г.М. и др. Эпидемиологические особенности острого и хронического гепатитов В в Кыргызской Республике за 20-летний период (1997–2017 гг.) // Казанский медицинский журнал. 2018. Т. 6. № 99. – С. 986–993. DOI: 10.17816/KMJ2018-986
18. Абдыкапарова Ж.Т. Современное состояние вакцинации против гепатита В в Кыргызской Республике // Медицинский вестник Кыргызстана. 2022.
19. Seeger C., Mason W.S. Hepatitis B virus biology // Microbiol Mol Biol Rev. 2000. Т. 1. № 64. – С. 51–68.
20. Kramvis A. Genotypes and genetic variability of hepatitis B virus // Intervirology. 2014. №57. – С. 141–150.
21. Mukomolov S.L. et al. Molecular-epidemiological characteristics of HBV in Central Asia // Ter Arkh. 2016. Т. 9. № 88. – С. 34–39.
22. Nassal M. HBV cccDNA: viral persistence reservoir and key obstacle for a cure of chronic hepatitis B // Gut. 2015. Т. 12. № 64. – С. 1972–1984.
23. Wiseman E. et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience // Med J Aust. 2009. Т.9. № 190. – С. 489–492.
24. Rehermann B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells // Nat Med. 2013. Т. 7. № 19. – С. 859–868.
25. Bertoletti A., Ferrari C. Adaptive immunity in HBV infection // J Hepatol. 2016. Т. 1. № 64. – С. 71–83.
26. Boni C., et al. Characterization of HBV-specific T-cell dysfunction in chronic infection // J Clin Invest. 2007. Т. 2. № 117. – С. 335–345.
27. Tse K.Y., et al. The impact of pregnancy on liver function and HBV infection // Liver Int. 2016. Т. 6. № 36. – С. 767–775.
28. Jiang H. et al. Treg/Th17 balance and cytokine profile in HBV-infected pregnant women // Clin Immunol. 2020. № 218. – С. 108515.
29. Pan C.Q., Duan Z., Dai E., et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load // N Engl J Med. 2016. № 374. – С. 2324–2334.
30. Yu X., et al. Th1/Th2 cytokine profile in HBV infection // J Med Virol. 2012. Т. 7. № 84. _ С. 1058–1065.
31. Pan C.Q., Zhang J.X. Natural history and clinical consequences of HBV infection in pregnant women // J Hepatol. 2005. Т. 3. № 43. – С. S25–S30.
32. CDC. Hepatitis B Questions and Answers for Health Professionals // Updated July 2023. URL: https://www.cdc.gov/hepatitis/hbv/hbvfaq.htm
33. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance // Hepatology. 201. Т. 4. №67. – С.1560–1599. doi:10.1002/hep.29800.

34. Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy // Emerg Infect Dis. 2006. Т. 11. №12. – С. 1638–1643. doi:10.3201/eid1211.060152.
35. Liu J, Zhang S, Wang Q, Shen H, Zhang M, Zhang Y, et al. Maternal prepartum and postpartum hepatitis B flares: A prospective cohort study // J Clin Gastroenterol. 2021. Т. 3. №55. – С. 265–271. doi:10.1097/MCG.0000000000001329.
36. Pan CQ, Duan Z, Dai E, Zhang S, Han G, Wang Y, et al. Tenofovir to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load // N Engl J Med. 2016. Т. 24. №374. – С. 2324–2334. doi:10.1056/NEJMoa1508660.
37. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of hepatitis B virus infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices // MMWR Recomm Rep. 2018. Т. 1. № 67. – С. 1–31. doi:10.15585/mmwr.rr6701a1.
38. Pergam S.A., et al. Hepatitis B and pregnancy: knowledge gaps and areas for intervention // Hepatology. 2008. Т. 3. № 48. – С. 661–670.
39. Lao T.T., et al. Obstetric complications in women with chronic hepatitis B // J Matern Fetal Neonatal Med. 2007. Т. 9. № 20. – С. 689–693.
40. Bai H., et al. Effect of hepatitis B virus infection on pregnancy outcome // Int J Clin Exp Med. 2015. Т. 9. № 8. – С. 15235–15242.
41. Тобокалова С.Т., Ибраимова Ж.К. Особенности течения беременности у женщин с гепатитом В в эндемичном регионе // Вестник КГМА. 2022. №1. – С. 27–30.
42. Pan C.Q., Zhang J.X. Management of hepatitis B in pregnancy // Int J Med Sci. 2005. Т. 1. № 2. – С. 17–23.
43. Zhang L., et al. Clinical characteristics of pregnant women with chronic hepatitis B // BMC Infect Dis. 2021. Т. 1. № 21. – С. 627.
44. Chang CY, Aziz N, Poongkunran M, Javaid A, Trinh HN, Lau DT, et al. Serum aminotransferase flares in pregnant and postpartum women with current or prior treatment for chronic hepatitis B // J Clin Gastroenterol. 2018. Т. 3. №52. – С. 255–261. doi:10.1097/MCG.0000000000000935.
45. Zhou YH, Chen Y, Li X, Wu C, Hu Y, Cao X, et al. Postpartum hepatitis flare in women with chronic hepatitis B: a prospective study // J Clin Virol. 2015. №69. – С. 172–176. doi:10.1016/j.jcv.2015.06.093.
46. Cao Q, Miao X, Yan H, Li F, Yang Y, Chen R, et al. Hepatitis B flares in pregnant and postpartum women with chronic hepatitis B virus infection: a systematic review and meta-analysis // BMC Infect Dis. 2021. Т. 1. №21. – С. 1044. doi:10.1186/s12879-021-06727-6.
47. Brown RS Jr, McMahon BJ, Lok ASF, Wong JB, Ahmed AT, Mouchli MA, et al. Antiviral therapy in chronic hepatitis B viral infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. // Hepatology. 2016. Т. 1. №63. – С. 319–333. doi:10.1002/hep.28302.
48. Tran T.T. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options // Cleve Clin J Med. 2009. № 76(Suppl 3). – С. 25–29.
49. Tse K.Y., et al. The impact of pregnancy on liver function and HBV infection // Liver Int. 2016. Т. 6. № 36. – С. 767–775.
50. Jiang H. et al. Treg/Th17 balance and cytokine profile in HBV-infected pregnant women // Clin Immunol. 2020. № 218. – С. – 108 - 515.
51. Yi W., et al. Postpartum hepatitis flare in pregnant women with chronic HBV infection // J Clin Virol. 2018. № 102. – С. 71–76.
52. Jonas M.M. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue // Liver Int. 2009. № 29. – С. 133–139.
53. Бекенова Д.С., Тобокалова С.Т. Функциональное состояние печени у беременных с вирусным гепатитом В // Вестник КГМА. 2020. №2. – С. 22–26.
54. Pan C.Q., Lee H.M. Antiviral therapy for chronic hepatitis B in pregnancy // Semin Liver Dis. 2013. Т. 2. № 33. – С. 138–146.

55. Кадырова М.Ж., Акматова Ж.М. Сочетанные вирусные инфекции у беременных с гепатитом В // Журнал клинической медицины. 2021. № 4. – С. 31–34.
56. Wiseman E. et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience // Med J Aust. 2009. Т. 9. № 190. – С. 489–492.
57. Brown R.S., et al. The risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus // Clin Gastroenterol Hepatol. 2016. Т. 12. № 14. – С. 1692–1699.
58. WHO. Hepatitis B vaccines: WHO position paper // Wkly Epidemiol Rec. 2017. Т. 27. №92. – С. 369–392.
59. Chen H.L., et al. Occult hepatitis B infection in vaccinated infants born to HBsAg-positive mothers
// Hepatol Int. 2010. Т. 4. № 4. – С. 628–634.
60. Kang S.Y., et al. Infant outcomes of HBV-infected mothers // BMC Pregnancy Childbirth. 2019. №
19. – С. 138.
61. Кожобекова А.М., Токтосунов К.С. HBV-инфекция у новорождённых от матерей с вирусным гепатитом В в Южном Кыргызстане // Современные проблемы науки и образования. 2021. № 4. – С. 52–57.
62. WHO. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: guidelines on antiviral prophylaxis in pregnancy // Geneva: WHO, 2020.
63. Schillie S. et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2018. Т. 1. №
67. – С. 1–31.
64. Абдыкапарова Ж.Т., Кожомбердиева Э.Т. Проблемы вакцинации против гепатита В у новорождённых в Кыргызстане // Вестник КГМА. 2022. №2. – С. 39–43.
65. Токтосунов К.С., Кудайбердиева А.Т. Анализ ведения беременных с вирусом гепатита В в родильных домах южного Кыргызстана // Современная наука и практика. 2021. №4. – С. 48–52.
66. CDC. Recommendations for routine testing and follow-up for chronic hepatitis B infection. Updated 2023.
67. Degos F., et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver biopsy for staging liver fibrosis in chronic viral hepatitis // Hepatology. 2010. Т.2.№ 52. – С. 408–415.
68. Wang L. et al. Development of a predictive model for mother-to-child transmission of HBV // BMC Infect Dis. 2020. Т. 1. № 20. – С. 472.