

ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy

Tram T. Tran, MD, FACG, FAASLD¹, Joseph Ahn, MD, MS, FACG² and Nancy S. Reau, MD, FAASLD, FAGA³

Am J Gastroenterol advance online publication, 2 February 2016; doi:10.1038/ajg.2015.430

Патология печени и беременность. Клиническое руководство Американской коллегии гастроэнтерологов.

**Перевод В.С. Гороховского, А.А. Науменко, В.Д.
Охотника**

Патология печени и беременность. Клиническое руководство Американской коллегии гастроэнтерологов.

Ведение беременных с патологией печени является распространённой и сложной клинической ситуацией, так как для принятия решения требуется учитывать не только состояние будущей мамы, но и не родившегося ребенка. Целью настоящего руководства является обзор проблем диагностики и лечения, которые возникают при ведении беременной с патологией печени. Для представления рекомендаций по ведению оцениваются данные, лежащие в основе диагностики и лечения заболеваний печени у беременных.

Эти рекомендации основываются на следующих позициях: (I) поиск и анализ опубликованных данных с использованием поисковых систем Medline с 1946 года по настоящее время, EMBASE с 1988 года по настоящее время, SCOPUS с 1980 года по настоящее время с использованием ключевых слов, указанных в приложении. (II) принципы формирования клинических руководств Американского общества гастроэнтерологов. Предназначенные для использования медицинскими профессионалами, эти рекомендации предлагают наиболее оптимальные аспекты диагностики, профилактики и лечения. Они предназначены быть гибкими и регулируемыми в зависимости от конкретного пациента [1].

Чтобы лучше охарактеризовать доказательства, приведенные в рекомендациях, в руководящих принципах Американской ассоциации гастроэнтерологов реализовано использование системы GRADE (Grading of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation – классификация подходов, развития и оценки рекомендаций). Рекомендации по системе GRADE характеризуются как сильные (положительные эффекты вмешательства однозначно превышают отрицательные) или условные (нет ясности относительно баланса положительных и отрицательных эффектов рекомендации) [2]. Качество данных, поддерживающих сильные и условные рекомендации делится на 4 уровня: высокий (маловероятно, что дальнейшие исследования изменят оценку эффекта), средний (возможно дальнейшие исследования повлияют на оценку эффекта), низкое качество (дальнейшие исследования будут иметь выраженное влияние на



оценку эффекта и вероятно изменят эту оценку) очень низкое качество (нет уверенной оценки эффекта) [2]

Для оценки уровня данных результаты из выбранных статей с наиболее высоким уровнем доказательности были экстраполированы с использованием программы GRADE (<http://www.grade.pro.org>). Свод рекомендаций представлен в таблице 1.

ОЦЕНКА БЕРЕМЕННОЙ С НЕНОРМАЛЬНЫМ УРОВНЕМ ПЕЧЕНОЧНЫХ ФЕРМЕНТОВ.

Рекомендации:

- 1. Беременные, у которых имеются нарушения печеночных тестов подвергаются стандартной процедуре оценки, также, как и небеременные (сильная рекомендация: очень низкое качество данных)**

Основа для интерпретации патологических печеночных тестов при беременности подразумевает понимание нормальных физиологических изменений во время беременности. Частота выявления патологических печеночных тестов у беременных составляет 3 – 5%, даже в этой относительно молодой и здоровой популяции. Некоторые результаты печеночных тестов, которые у небеременных подразумевали бы наличие печеночной или билиарной дисфункции, у беременных фактически могут трактоваться как «норма». И в то же время, патологические изменения тестов требуют тщательной оценки, так как некоторые заболевания печени, диагностированные во время беременности, могут потребовать неотложного вмешательства как с позиции матери, так и с позиции новорожденного (герпетический гепатит, гепатит В; таблица 2). В целом, большинство печеночных тестов остаются во время беременности в пределах нормальных значений за исключением тех веществ, которых протезируются в печени (щелочная фосфатаза, альфафетопротеин, или тех веществ, на концентрацию которых повлияла гемодилюция (альбумин, гемоглобин). Рисунок 1.



Таблица 1. Формулировки рекомендаций

Первичная оценка беременной

Беременные, у которых имеются нарушения печеночных тестов подвергаются стандартной процедуре оценки, также, как и небеременные (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Методы визуализации при беременности

УЗИ - это безопасный и предпочтительный метод визуализации, используемый при интерпретации патологических печеночных тестов и подтверждающий патологию желчных путей (сильная рекомендация; низкое качество данных)

МРТ без контраста может быть использована во втором и третьем триместрах беременности (условная рекомендация; очень низкое качество данных)

КТ несет риск тератогенности и онкогематологических заболеваний новорожденных, но в силу обстоятельств может быть использована по протоколу минимальной лучевой нагрузки (условная рекомендация; очень низкое качество данных).

Эндоскопия во время беременности

Эндоскопия является безопасной процедурой, но по возможности она должна быть отложена до второго триместра (сильная рекомендация; низкое качество данных)

Мепередин и пропофол безопасны для седации при эндоскопии (сильная рекомендация; умеренное качество данных)

Ведение билиарной патологии во время беременности

ЭРХПГ может быть выполнена по показаниям у беременных с наличием билиарной патологии, остро нуждающейся во вмешательстве (билиарный панкреатит, симптомный холедохолитиаз и/или холангит). Минимизация воздействия флюороскопии на плод является обязательной (сильная рекомендация; низкое качество данных)

При симптомном холецистите должно быть использовано раннее хирургическое вмешательство – лапароскопическая холецистэктомия (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Объемные образования печени при беременности



Асимптомные гемангиомы и локальные узловые гиперплазии не требуют визуализации или наблюдения при беременности (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Аденома печени мониторируется методом УЗИ во время беременности на предмет роста. Пациентки с большими аденомами (более 5 см) должны быть направлены на резекцию до беременности (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Гепатит В во время беременности

Всем детям, рожденным от HBV-инфицированных матерей, с целью профилактики перинатальной трансмиссии назначается активно-пассивная иммунопрофилактика иммуноглобулинами и HBV-вакцинацией (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Женщины, хронически инфицированные вирусным гепатитом В и имеющие высокую вирусную нагрузку ($>6 \log_{10}$ копий/мл (200000 МЕ/мл) и выше) должны получать противовирусную терапию тенофовиром или телбивудином в третьем триместре беременности для снижения перинатальной трансмиссии вируса гепатита В (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Следует избегать операции кесарева сечения у HBV-позитивных рожениц с целью предотвращения инфицирования ребенка (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Женщинам, хронически инфицированным вирусным гепатитом В, следует разрешить грудное вскармливание как это рекомендуется для здоровых детей (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Гепатит С при беременности

Все беременные с факторами риска вирусного гепатита С должны быть обследованы на анти-HVC антитела. Женщины, не имеющие риска инфицирования гепатитом С обследованию не подлежат (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Для профилактики вертикальной передачи гепатита С следует минимизировать проведение инвазивных процедур (амниоцентез, инвазивный мониторинг плода) у инфицированных матерей (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)



Следует избегать операции кесарева сечения у HVC-позитивных рожениц с целью предотвращения инфицирования ребенка (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Женщинам, хронически инфицированным вирусным гепатитом С, следует разрешить грудное вскармливание как это рекомендуется для здоровых детей (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Беременным не назначается терапия вирусного гепатита С ни с целью лечения, ни с целью снижения риска вертикальной трансмиссии (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Заболевания печени, связанные с беременностью

Поддерживается терапия рвоты беременных, вплоть до госпитализации (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Внутрипеченочный холестаз беременных

Ввиду нарастающего риска фетальных осложнений при внутрипеченочном холестазе беременных, рекомендуется раннее родоразрешение на 37 неделе (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Для симптоматического улучшения женщинам с внутрипеченочным холестазом беременных назначается урсодиоксиголевая кислота в дозе 10-15 мг/кг (сильная рекомендация; умеренное качество данных)

Преэклампсия и эклампсия

Преэклампсия с вовлечением печени переводит диагноз в тяжелую преэклампсию. После 36 недели гестации женщина с тяжелой преэклампсией должна быть быстро родоразрешена для снижения материнских и фетальных осложнений (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

HELLP-синдром

HELLP должен быть быстро родоразрешен, особенно после 34 недели гестации (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Рассматривается трансфузия тромбоцитов до достижения их уровня 40000 – 50000/мкл перед родами, особенно если предстоит операция кесарева сечения (условная рекомендация; очень низкое качество данных)

Острая жировая дистрофия печени беременных



Женщины с ОЖДП должны быть быстро родоразрешены; выжидательная тактика неприемлема (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Все женщины с ОЖДП и их дети должны пройти молекулярное тестирование на длинно-цепочную 3-гидроксил-коэнзим-А дегидрогеназу (условная рекомендация; умеренное качество данных)

Дети женщин, перенесших ОЖДП, должны тщательно наблюдаться на предмет манифестации дефицита длинно-цепочной 3-гидроксил-коэнзим-А дегидрогеназы, включая гипокетоновую гипогликемию и жировой гепатоз (умеренная рекомендация; очень низкое качество данных)

Гепатит А, гепатит В, герпес простого вируса

Беременные с клиникой острого гепатита должны быть протестированы на наиболее частые возбудители, вызывающие острое печеночное повреждение, включая вирусы гепатита А, В, Е и вирус простого герпеса (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Беременным с подозрением на вирусный гепатит, вызванный вирусом простого герпеса должна быть начата терапия ацикловиром (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Другие хронические заболевания печени

Беременные с аутоиммунным гепатитом продолжают свою терапию кортикостероидами и/или азатиоприном (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Беременные с первичным билиарным циррозом продолжают прием урсодезоксихолевой кислоты (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Беременные женщины с болезнью Вильсона продолжают терапию, по возможности со снижением дозы, пеницилламином, триентином или препаратами цинка (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Беременные с подозрением на портальную гипертензию подвергаются эндоскопическому скринингу во втором триместре для исключения варикозного расширения вен пищевода (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)



У беременных с варикозным расширением вен пищевода должна проводиться терапия β -блокаторами или лигирование

Женщины с пересаженной печенью продолжают прием иммуносупрессивной терапии за исключением микофеноловой кислоты (сильная рекомендация; умеренное качество данных)

Первый шаг в оценке беременной с патологическими печеночными тестами на любой стадии беременности точно такой же, как и у небеременных. В соответствии с клиническими данными должен быть собран полный анамнез, выполнен физикальный осмотр и проведены стандартные серологические тесты. В результате первичной оценки беременные с патологией печени могут быть разделены на 2 группы: (i) исходная патология печени, на фоне которой развилась беременность и (ii) патология печени, непосредственно связанная с беременностью.

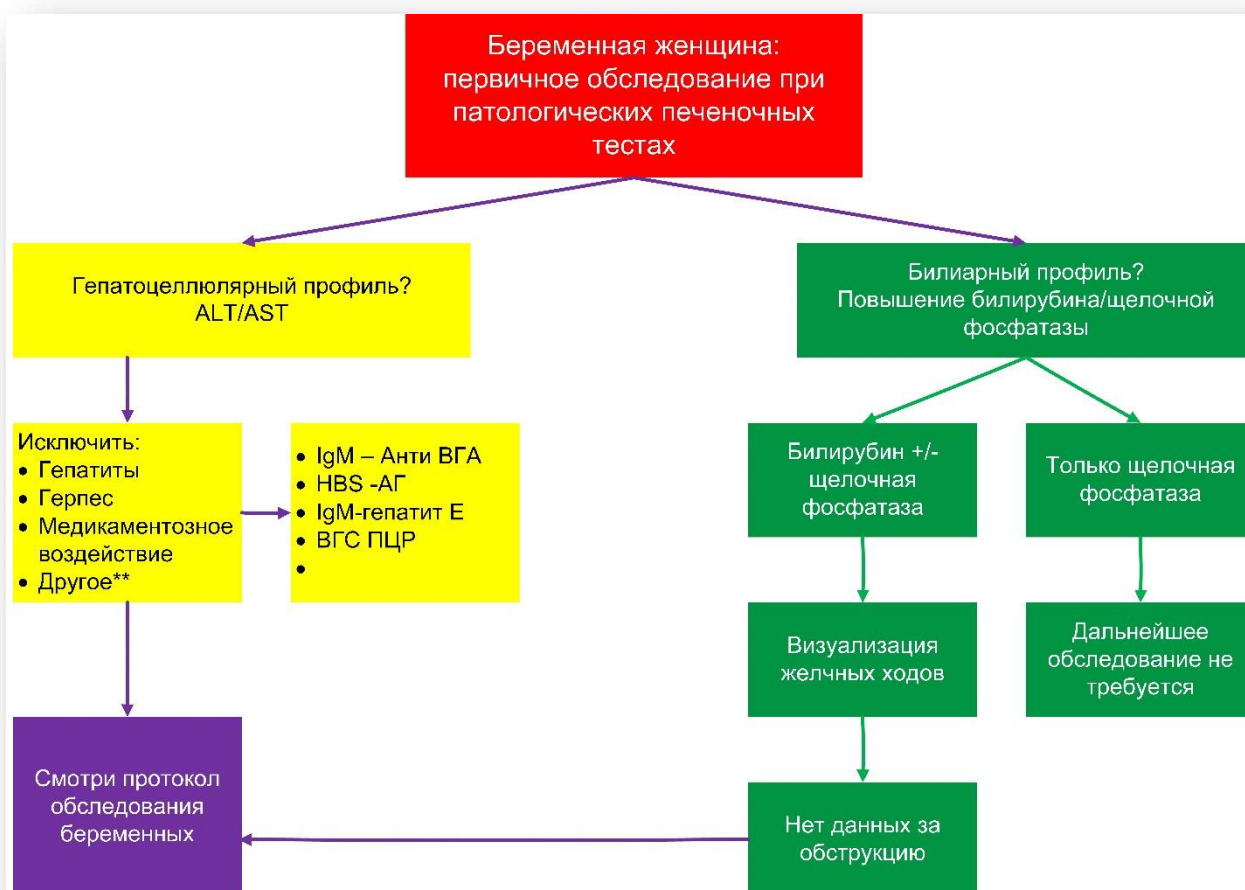


Рисунок 1. Протокол обследования при патологических печеночных тестах у беременной.
**Другое – острый аутоиммунный гепатит, болезнь Вильсона-Коновалова



ВИЗУАЛИЗАЦИЯ.

Рекомендации

2. УЗИ - это безопасный и предпочтительный метод визуализации, используемый при интерпретации патологических печеночных тестов и подтверждающих патологию желчных путей (сильная рекомендация; низкое качество данных)
3. МРТ без контраста может быть использована во втором и третьем триместрах беременности (условная рекомендация; очень низкое качество данных)
4. КТ несет риск тератогенности и онкогематологических заболеваний новорожденных, но в силу обстоятельств может быть использована по протоколу минимальной лучевой нагрузки (условная рекомендация; очень низкое качество данных).

Таблица 2. Нормальные физиологические изменения лабораторных тестов во время беременности

АЛТ/АСТ	↔
Билирубин	↔
Протромбин/МНО	↔
Альбумин	↓
Щелочная фосфатаза	↓
Гемоглобин	↓
Альфа фетопротеин	↑
5' нуклеотидаза	↔
Гамма глутамил транспептидаза	↔

Визуализация печени, печеночных сосудов и билиарной системы во время беременности может быть клинически целесообразной и даже необходимой. Любая беременная, имеющая повышение аминотрансфераз или желтуху должна в первую очередь пройти ультразвуковое обследование брюшной полости. Ультразвук как с доплеровским эффектом, так и без него, не продемонстрировал побочных эффектов на плод, так как нет ионизирующего излучения [4,5].



Следовательно, противопоказаний к данному методу нет, и он должен использоваться как визуализационный метод выбора.

Тератогенность является четко установленным фактом, связанным с большими дозами радиации, превышающими 100 рад. Среди патологических эффектов - задержка роста и микроцефалия. Наибольший риск связан с воздействием радиации в период с 8 по 15 неделю гестации. Если доза излучения составляет менее 5 рад, то риск аномалий и задержки развития плода не повышается. Воздействие на плод при большинстве рентгенологических исследований, используемых в гастроэнтерологии, составляет от 100 мрад за один обзорный снимок брюшной полости до 2-4 рад за серию снимков кишечника и исследования пассажа бария и до 3,5 рад за КТ-сканирование брюшной полости [6,7]. Если ультразвуковое исследование не дало определенного результата и требуется дальнейшая визуализация, то может быть рассмотрено разумное использование КТ или МРТ без гадолиниума для получения быстрой информации при острой манифестации заболевания. Оральные и внутривенные контрастные препараты, используемые для КТ содержат дериваты йода, которые в экспериментальных моделях не оказывали тератогенного влияния на животных. Однако использование йодированных контрастов при беременности может быть связано с гипотиреозом новорожденного [8]. Гадолиний не рекомендуется, так как проникает через плаценту и выделяется почками плода в амниотическую жидкость, где он задерживается в течение долгого времени, подвергая дыхательную систему и желудочно-кишечный тракт плода риску повреждения. Исследования на животных показали наличие самопроизвольных выкидышей, скелетных и висцеральных нарушений при использовании больших доз гадолиниума [4].

К счастью, необходимость в биопсии печени для установления диагноза при беременности низкая, и большинство причин может быть определено в данной популяции посредством биохимических, серологических и клинических методов. Но, если требуется, чрескожная биопсия печени может быть безопасно выполнена. Может быть выполнена и чрезыремная биопсия печени, но она сопряжена с ограниченным радиационным воздействием 0,005 – 0,1 рад [9,10]



БЕЗОПАСНОСТЬ ЭНДСКОПИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ.

Рекомендации

5. Эндоскопия является безопасной процедурой, но по возможности она должна быть отложена до второго триместра (сильная рекомендация; низкое качество данных)

6. Мепередин и пропофол безопасны для седации при эндоскопии (сильная рекомендация; умеренное качество данных)

Несмотря на то, что клинические исследования по вопросам безопасности и эффективности эндоскопии при беременности носят ограниченный характер, данный метод может быть эффективным и безопасным при беременности при тщательной оценке рисков, пользы и клинической целесообразности. Один из наиболее важных клинических принципов эндоскопии при беременности - это гарантия гемодинамической стабильности и оксигенации. Чрезмерная седация, ведущая к гипоксии и гипотонии, также, как и положение беременной, при котором происходит сдавление нижней полой вены ведут к снижению маточного кровотока и гипоксии плода. Таким образом, для профилактики сосудистой компрессии пациентка укладывается в левую боковую позицию, также рассматривается активная инфузионная терапия [11]. Другие аспекты эндоскопии при беременности включают тератогенность используемых препаратов и воздействие излучения.

Ни один из медикаментов, используемых для седации при проведении эндоскопии, не имеет категорию А по классификации FDA. Следует избегать применение бензодиазепинов при беременности (класс D) из за риска развития мальформаций. Один из наиболее часто используемых препаратов для седации при беременности наркотический анальгетик мепередин, недавно был заменен на пропофол, продолжительность действия которого короче, а риск депрессии дыхания и судорог ниже. Мепередин проникает через плаценту и трансформируется в долгодействующий нормепередин, таким образом, следует избегать продленного и повторного введения препарата в поздней беременности или к моменту родов; препарат имеет класс С по А FDA.

Пропофол – это анестетик, имеющий категорию В по FDA с очень короткой продолжительностью действия и быстрым периодом восстановления, который



имеет особенные преимущества в случае беременной пациентки. Но если используется пропופол, анестезиолог должен тщательно контролировать функцию внешнего дыхания.

При планируемой эндоскопии, очень важно, чтобы женщина была консультирована акушером, а также анестезиологом, хирургом по поводу анестезии и возможной операции. По мере возможности, эндоскопия должна быть отложена до второго триместра и должны быть осуществлены мониторинг матери и плода и профилактика аспирации.

ВЕДЕНИЕ БИЛИАРНОЙ ПАТОЛОГИИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Рекомендации

- 7. ЭРХПГ может быть выполнена по показаниям у беременных с наличием билиарной патологии, остро нуждающейся во вмешательстве (билиарный панкреатит, симптомный холедохолитиаз и/или холангит). Минимизация воздействия флюороскопии на плод является обязательной (сильная рекомендация; низкое качество данных)**
- 8. При симптомном холецистите должно быть использовано раннее хирургическое вмешательство – лапароскопическая холецистэктомия (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)**

Холедохолитиаз нередко возникает при беременности, так как увеличенный уровень эстрогенов ведет к перенасыщению холестерином и образованию желчных камней. Холецистит является второй по частоте хирургической патологией при беременности и возникает у 1:1600 – 1:10000 беременных. Средняя частота составляет 3,5% [10]. При наличии лабораторных показателей, указывающих на возможную билиарную этиологию, первым шагом должно стать ультразвуковое исследование брюшной полости, чувствительность которого при выявлении желчных камней составляет 95%. Без вмешательств билиарный панкреатит, симптомный холедохолитиаз и холангиты могут ухудшать исходы для плода. Безопасность ЭРХПГ доказана во многих исследованиях, но несколько работ показали риск увеличения панкреатита (16%). Также следует минимизировать воздействие излучения на плод, за счет уменьшения времени флюороскопии, внешнего экранирования плода и регулирования положения пациентки [16-20].



Симптомный холецистит раньше велся преимущественно консервативно, но недавние данные подтвердили возросшую частоту рецидива симптоматики (40-90%), госпитализаций, преждевременных родов и самопроизвольных аборт, если операция откладывается. Развитие билиарного панкреатита предвещает высокую частоту (10-60%) гибели плода. Таким образом, предпочтительно раннее хирургическое вмешательство методом лапароскопической холецистэктомии после ЭРХПГ [21,22]. Одно недавнее исследование, включающее 9714 женщин, которые подверглись холецистэктомии во время беременности, показало большие сроки госпитализации в сравнении с небеременными женщинами и частоту осложнений со стороны матери и плода 4,3% и 5,8% соответственно [23].

ОБЪЕМНЫЕ ОБРАЗОВАНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Рекомендации

9. Асимптомные гемангиомы и локальные узловые гиперплазии не требуют визуализации или наблюдения при беременности (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

10. Аденома печени мониторируется методом УЗИ во время беременности на предмет роста. Пациентки с большими аденомами (более 5 см) должны быть направлены на резекцию до беременности (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

К счастью, объемные образования печени во время беременности встречаются редко и в большинстве своем несут доброкачественный характер. Гемангиомы, узловые гиперплазии и аденомы печени могут быть выявлены рутинным ультразвуковым исследованием. Для дальнейшей идентификации может быть использовано МРТ или радионуклидное сканирование с использованием меченных эритроцитов. Большие гемангиомы могут протекать бессимптомно или с болью и чувством напряжения в животе. Спонтанные разрывы гемангиом чрезвычайно редки, даже при больших размерах, поэтому стандартное ведение и родоразрешение через естественные пути для них безопасно. Узловая гиперплазия печени выявляется в популяции в 3% случаев и многочисленные наблюдения беременных свидетельствуют об обычном течении беремен-



ности с хорошими клиническими исходами. Аденомы печени имеют более высокий риск роста во время беременности за счет гормональной стимуляции и требуют УЗ-мониторинга. Если диагноз большой печеночной аденомы устанавливается у молодой женщины детородного возраста, ей требуется необходимая консультация и наблюдение. Если размеры аденомы превышают 5 см или отмечается быстрый рост, хирургическое или радиологическое вмешательство должно быть выполнено до беременности. Клиническое руководство американского общества гастроэнтерологов по диагностике и лечению фокальных образований в печени дает детальный подход к этой проблеме [24-27]

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ, СВЯЗАННЫЕ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ.

Рекомендации

- 11. Поддерживается терапия рвоты беременных, вплоть до госпитализации (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)**
- 12. Ввиду нарастающего риска фетальных осложнений при внутрипеченочном холестазах беременных, рекомендуется раннее родоразрешение на 37 неделе (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)**
- 13. Для симптоматического улучшения женщинам с внутрипеченочным холестазом беременных назначается урсодиоксихолевая кислота в дозе 10-15 мг/кг (сильная рекомендация; умеренное качество данных)**
- 14. Преэклампсия с вовлечением печени переводит диагноз в тяжелую преэклампсию. После 36 недели гестации женщина с тяжелой преэклампсией должна быть быстро родоразрешена для снижения материнских и фетальных осложнений (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)**
- 15. HELLP должен быть быстро родоразрешен, особенно после 34 недели гестации (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)**
- 16. Рассматривается трансфузия тромбоцитов до достижения их уровня 40000 – 50000/мкл перед родами, особенно если предстоит операция кесарева сечения (условная рекомендация; очень низкое качество данных)**



17. Женщины с ОЖДП должны быть быстро родоразрешены; выжидательная тактика неприемлема (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

18. Все женщины с ОЖДП и их дети должны пройти молекулярное тестирование на длинно-цепочную 3-гидроксил-коэнзим-А дегидрогеназу (условная рекомендация; умеренное качество данных)

19. Дети женщин, перенесших ОЖДП, должны тщательно наблюдаться на предмет манифестации дефицита длинно-цепочной 3-гидроксил-коэнзим-А дегидрогеназы, включая гипокетоную гипогликемию и жировой гепатоз (умеренная рекомендация; очень низкое качество данных)

Некоторые заболевания печени являются характерными для беременности, и обычно принимается решение о родоразрешении. Точная идентификация повреждения и потенциального воздействия на здоровье матери и плода являются обязательными. Гестационный возраст может помочь в диагностике, так как эти повреждения обычно происходят только на определенных сроках беременности (Таблица 3).

Необходимо тщательное изучение анамнеза, включая предшествующие беременности, нарушение здорового образа жизни, прием медикаментов, а также тщательный медицинский осмотр [28].

Первый триместр

Неукротимая рвота беременных (HG). HG, определяется как стойкая рвота, ассоциируется с потерей 5% или более массы тела, которая была до беременности, дегидратацией и кетозом. HG встречается достаточно редко (0,3-2% беременностей), в основном в начале первого триместра беременности и обычно разрешается к 20 неделе беременности. Факторы риска HG включают пузырный занос, многоплодную беременность, трофобластическую болезнь, предшествующую HG, и аномалии плода (триплоидия, синдром трисомии по 21 паре хромосом (болезнь Дауна) и отечный синдром новорожденных) [29]. При HG достаточно часто определяются ненормальные печеночные пробы, которые, как правило, нормализуются при прекращении рвоты. В целом, у 50-60%



Таблица 3. Заболевания печени, характерные только для беременности

Патология	Триместр беременности	Лечение
Рвота беременных	Первые 20 недель	Симптоматическая терапия
Внутрипеченочный холестаз беременных (ИЧСР)	Второй/третий	Урсодезоксихолевая кислота 10 – 15 мг/кг. Раннее родоразрешение в 37 недель
Острая жировая дистрофия печени (AFLP)	Третий	Незамедлительное родоразрешение. Новорожденного следует контролировать для выявления дефицита длинноцепочечного 3-гидроксиацилкофермента А дегидрогеназы, включая гипокетотическую гипогликемию и жировую дистрофию печени
Эклампсия, преэклампсия	После 20 недель	Экстренное родоразрешение при тяжелой преэклампсии после 36 недель
HELLP-синдром	После 22 недель	Родоразрешение после 34 недель. Трансфузия тромбоцитов перед родоразрешением при тромбоцитопении $40-50 \times 10^9/\text{л}$, особенно если предстоит кесарево сечение

госпитализированных женщин с НГ отмечается умеренное повышение уровней аминотрансфераз, при этом, повышенные уровни AST и ALT более чем в 20 раз регистрируются достаточно редко [30]. Желтуха и печеночная дисфункция встречаются редко. Несмотря на то, что у женщин с НГ увеличена частота рождения недоношенных младенцев, преждевременных родов, и плохие 5-минутные оценки по шкале Апгар [31], результаты, как правило, благоприятные [32,33]. Лечение НГ в основном, симптоматическое, однако, учитывая риск развития электролитных нарушений и дегидратации, госпитализация происходит часто [34,35].



Второй и третий триместр

Внутрипеченочный холестаза при беременности (ИНСР).

ИНСР является наиболее часто встречаемым заболеванием печени при беременности с распространенностью 0,3-5,6% [36-38]. ИНСР проявляется во втором и третьем триместрах беременности как стойкий зуд обычно областей ладоней и подошв, а также остальных частей тела с повышенным уровнем желчных кислот и разрешается при родоразрешении. Желтуха возникает у <25% пациентов с ИНСР, всегда после возникновения кожного зуда. При первоначальном появлении желтухи необходимы альтернативные объяснения. Нарушенная абсорбция жира может быть связана с недостатком жирорастворимых витаминов, требующим дополнительного их введения.

Факторы риска ИНСР включают беременность в более позднем возрасте, вторичный холестаза на фоне приема оральных контрацептивов, индивидуальный или семейный анамнез ИНСР. Некоторые исследования свидетельствуют о более высокой распространенности ИНСР у пациентов с гепатитом С, желчнокаменной болезнью и неалкогольной жировой дистрофией печени [37, 39, 40]. В случае если холестаза не проходит после родоразрешения, необходимо проведение поиска альтернативных причин.

При ИНСР концентрации желчных кислот обычно превышает 10 мкмоль/л с повышенным уровнем холевой кислоты и сниженным уровнем хенодезоксихолевой кислоты. Повышенная концентрация желчных кислот (>40 мкмоль/л) является одним из факторов, который может указывать на более высокий риск, и быть единственным биохимическим отклонением от нормы. Уровни желчных кислот также коррелируют с дистрессом плода. Большинство осложнений возникает, когда уровень желчных кислот превышает 40 мкмоль/л [41]. Также могут быть повышены уровни аминотрансфераз, достигая значений >1000 Ед/л. Для исключения ЖКБ необходимо проведение УЗИ печени.

Материнские исходы, как правило, хорошие, однако существует риск дистресса новорожденных, преждевременных родов, недоношенности и внутриутробной смерти [41-45]. Рекомендуется раннее родоразрешение (37 недель), так как внутриутробная смерть чаще встречается на последнем месяце беременности [46]. Первая линия терапии при ИНСР - урсодезоксихолевая кислота в дозе 10-15 мг/кг. Данная дозировка хорошо переносится и безопасна как для матери, так и для плода. Урсодезоксихолевая кислота увеличивает экспрессию



насосов для желчных солей и увеличивает транспорт плацентарной желчи. Терапия урсодезоксихолевой кислотой нормализует сывороточный паттерн желчных кислот у младенцев с минимальным накоплением в амниотической жидкости и пуповинной крови [47]. Недавно проведенный мета-анализ показал, что женщины, получившие урсодезоксихолевую кислоту, имеют лучшие результаты с меньшей частотой кожного зуда, улучшение ферментов печени и, возможно, улучшение состояния плода [48]. Урсодезоксихолевая кислота более эффективна, чем холестирамин или дексаметазон для лечения кожного зуда. Дексаметазон может быть использован в случае необходимости формирования эмбриональной зрелости легких плода до родов, так как при ИНСР отмечается более высокий уровень недоношенности.

Преэклампсия и эклампсия.

Преэклампсия характеризуется гипертензией (АД сист ≥ 140 мм рт.ст.) или АД диаст ≥ 90 мм рт.ст.) и протеинурией (≥ 300 мг/24 ч) после 20 недель беременности [49,50]. Тяжелую преэклампсию определяет органная дисфункция, которая может включать гепатомегалию и гепатоцеллюлярную недостаточность. До 7,5% всех беременностей, осложняются развитием преэклампсии, но только 25% случаев преэклампсии являются тяжелыми. Вовлечение печени в органную дисфункцию нечасто, а когда это происходит, симптомы обычно неспецифичны. О развитии эклампсии говорят при развитии судорожного синдрома [51].

Вовлечение печени может способствовать развитию болевого синдрома в эпигастральной области или в правом верхнем квадранте живота, вероятно вследствие гепатомегалии, приводящей к растяжению Глиссоновой капсулы. Печеночное повреждение является результатом вазоконстрикции и отложения фибрина в печени. Повышения AST и ALT могут быть значительными. Осложнения включают гематомы ниже Глиссоновой капсулы и разрывы печени [52].

Величина биохимических печеночных изменений параллельна риску неблагоприятных последствий для матери, но не для плода. Печеночные пробы не могут быть исключительны для принятия клинических решений, поскольку наличие нормальных уровней печеночных ферментов не исключает заболевания [53, 54]. Выжидательный подход рекомендуется до 34 недель беременно-



сти с целью ограничения фетальной заболеваемости [55]. Однако, родоразрешение является единственным радикальным методом лечения после 36-37 недель, когда нет никаких преимуществ в пролонгировании беременности [56].

HELLP синдром.

HELLP синдром характеризуется гемолитической анемией, повышением уровня печеночных ферментов и снижением количества тромбоцитов. HELLP синдром затрагивает незначительное количество беременностей, но осложняет до 20% случаев тяжелой преэклампсии/эклампсии. Хотя HELLP синдром, как правило, проявляется между 28 и 36 неделями гестации, в 30% случаев манифестация симптомов может быть и в течение первой недели после родов [57]. Факторы риска включают беременность в более позднем возрасте, нерожавших женщин и многоплодную беременность [58].

Связанные с гипертонией болезни печени имеют сходные клинические проявления. Дифференцирование затруднено, поскольку есть схожие характерные клинические признаки. Диагностика HELLP чаще всего осуществляется на основании типичных лабораторных результатов, таких как: признаки гемолитической анемии и тромбоцитопении $<100 \times 10^9/\text{л}$, повышенный уровень AST и ALT, сывороточного билирубина и лактатдегидрогеназы (57). Патогномоничных клинических признаков нет, в связи с чем, некоторые женщины с HELLP синдромом могут быть бессимптомными. Боли в эпигастрии и правом верхнем квадранте живота, тошнота, рвота, недомогание, головная боль, отеки и увеличение массы тела являются общими жалобами. Ожидаемая гипертония и протеинурия возможны до 80% случаев. Желтуха встречается редко, у 5% пациентов.

Последствия со стороны матери могут быть весьма серьезными. Показатели смертности достигают 1-3% [59,60]. Прогрессия также может быть быстрой, но лабораторные показатели обычно начинают нормализоваться через 48 ч послеродового периода [60]. Эмбриональный прогноз наиболее тесно коррелирует с гестационным возрастом при родах и массой при рождении.

Последствия для печени включают инфаркт печени, субкапсулярные гематомы и интрапаренхиматозные кровоизлияния. Когда ALT или AST составляет >1000 ЕД/л или боль в животе иррадиирует в правое плечо, поперечная



КТ визуализация может помочь в исключении печеночных осложнений с большей точностью, чем ультразвук. Инфаркт печени следует подозревать при болях в правом верхнем квадранте живота с лихорадкой, в то время как вздутие живота или проявления шока могут быть следствием разрыва печени [61,62]. Консервативное лечение подходит для большинства гематом. Хирургическое лечение показано при увеличении гематомы в динамике или при разрыве печени с гемодинамикой нестабильностью. В качестве альтернативной стратегии возможно проведение, чрескожной эмболизации печеночных артерий у стабильных женщин [63]. Трансплантация печени также является эффективной стратегией при длительной декомпенсации, несмотря на стандартные вмешательства [64].

Глюкокортикоиды часто входят в терапевтический протокол при лечении HELLP-синдрома, особенно при сроке беременности <34 недель, когда они ускоряют созревание лёгочной ткани во время выжидательной тактики. В университете Миссисипи был разработан протокол лечения, который часто применяется как стандарт лечения беременных с HELLP-синдромом. Известный как «Протокол Миссисипи», он включает кортикостероиды, сульфат магния и контроль систолического артериального давления [65]. Однако, недавний Кокрановский обзор показал, несмотря на то, что применение дексаметазона сопровождается большей частотой увеличения количества тромбоцитов, не было отмечено никакой разницы в отношении риска материнской заболеваемости и смертности или перинатальной/младенческой смертности [66]. При отсутствии противопоказаний для трансфузии тромбоцитов при предстоящих инвазивных процедурах или манипуляциях рекомендовано переливание препаратов тромбоцитов при уровне тромбоцитов менее $40 \times 10^9/\text{л}$ [67].

Острый жировой гепатоз беременных (AFLP).

Редкое, угрожающе жизни состояние, характеризующееся микроскопической жировой дистрофией печени, приводящей к печеночной недостаточности. Средний возраст гестации при идентификации - 36 недель. Факторы риска включают беременность двойней и низкий индекс массы тела [68].

Ранняя верификация, своевременное родоразрешение и симптоматическая терапия необходимы для оптимизации прогноза матери и плода, поскольку послеродовое клиническое течение зависит от интервала между симптомами и



прекращением беременности [69]. Если печеночная функция восстанавливается недостаточно быстро, трансплантация печени дает пациентке лучший шанс на выживание [69,70].

Симптомы не являются специфическими: тошнота, рвота и боль в животе. Сопутствующая преэклампсия присутствует приблизительно у половины женщин [71]. Типично значительное повышение уровней аминотрансфераз и гипербилирубинемия. Печеночная недостаточность может проявляться признаками печеночной дисфункции, такими как энцефалопатия, коагулопатия и гипогликемия. Достаточно часто выявляется почечная дисфункция и панкреатит [72].

Диагноз AFLP обычно выставляется на основании клинической картины, лабораторных данных и результатов визуализации. "Критерии Swansea" (Таблица 4) включают клинические симптомы и лабораторные изменения [73]. Эти критерии были валидированы в большой когорте в Великобритании, где заболеваемость AFLP составляет 5,0 случаев на 100 000 родов. Критерии Swansea существенно согласуются с клиническим диагнозом AFLP. Хотя в этой серии был зафиксирован только один случай смерти, 65% пациенток были госпитализированы в отделение интенсивной терапии или специализированное отделение по лечению заболеваний печени [69]. Когда критерии Swansea были применены в большой группе женщин с подозрением на заболевания печени, ассоциированные с беременностью и перенесших биопсию печени, была продемонстрирована 85% положительная прогностическая и 100% отрицательная прогностическая ценность для выявления печеночного микровезикулярного стеатоза. Авторы сочли, что при соблюдении критериев Swansea нет необходимости выполнения печеночной биопсии при клиническом лечении [74].

Фермент LCHAD (длинноцепочная 3-гидроаксил КоА дегидрогеназа) катализирует стадию бета-окисления митохондриальной жирной кислоты, которая образует 3-кетацил-КоА из 3-гидроксиацил-КоА. Это патофизиологический путь между фетальной недостаточностью LCHAD и AFLP. Гомозиготное дефицитное потомство сбрасывает неметаболизированные жирные кислоты с длинной цепью в материнское кровообращение. Накопление метаболитов плода или плаценты может привести к гепатотоксичности. Некоторые женщины с AFLP являются гетерозиготными для LCHAD и несут гетерозиготных



или гомозиготных детей [75]. Кроме того, не все генетические дефекты, которые приводят к LCHAD, являются риском для AFLP [76].

Таблица 4. Критерии Swansea для диагностики острого жирового гепатоза беременных

Шесть или более нижеперечисленных критериев при отсутствии другой причины	
Рвота	
Боли в животе	
Полидипсия/полиурия	
Энцефалопатия	
Повышенный уровень билирубина	≥ 14 мкмоль/л
Гипогликемия	≤ 4 ммоль/л
Повышенный уровень мочевины	≥ 340 мкмоль/л
Лейкоцитоз	$\geq 11 \times 10^6$ /л
Асцит или светящаяся печень при УЗИ	
Повышенные трансаминазы (АСТ или АЛТ)	≥ 42 Ед/л
Повышенный уровень аммиака	≥ 47 мкмоль/л
Почечное повреждение; уровень креатинина	≥ 150 мкмоль/л
Коагулопатия; протромбиновое время	≥ 14 сек или АЧТВ ≥ 34 сек
Микровезикулярный стеатоз при биопсии печени	

Учитывая связь между недостатком LCHAD и AFLP, у потомства у женщин с AFLP следует внимательно следить за проявлениями недостатка LCHAD, так как большинство симптомов обратимы адекватным возмещением энергии [74,77]. Нет четкой корреляции генотип-фенотип, однако зачастую вовлекается сердце, печень и скелетные мышцы. Отчеты о случаях гетерогенных клинических фенотипах, включают гипокетотическую гипогликемию, жировую дистрофию печени, инфантильный холестаз и гипокальциемию [74, 77, 78].



АНАЛОГИЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ (ВИРУС ГЕПАТИТА А, ВИРУС ГЕПАТИТА Е, ВИРУС ПРОСТОГО ГЕРПЕСА)

Рекомендации

20. Беременные женщины с признаками острого гепатита, должны быть протестированы на наиболее частые этиологические причины острого повреждения печени, включая вирусный гепатит А (HAV), вирусный гепатит В (HBV), вирусный гепатит Е (HEV) и вирус простого герпеса (HSV; сильная рекомендация, очень низкий уровень доказательств).

21. Беременным женщинам с острым гепатитом вследствие вируса простого герпеса (HSV) должен быть начат курс лечения ацикловиром (сильная рекомендация, очень низкий уровень доказательств).

В настоящее время нет опубликованных систематических обзоров или мета-анализа по оценке и лечению гепатита А, гепатита Е или гепатита вследствие вируса простого герпеса во время беременности.

Хотя острая инфекция вследствие острого вирусного гепатита А ассоциировалась с преждевременными родами и преждевременным излитием околоплодных вод, не было продемонстрировано значительного влияния на материнские или эмбриональные результаты [79]. Беременность не влияет на течение острого гепатита А. Тем не менее, беременные женщины при остром гепатите должны быть тестированы на наличие HAV- IgM, вследствие возможной вертикальной передачи вируса гепатита А, что даже может спровоцировать вспышки инфекции в отделениях неонатологии [80, 81]. Кроме того, с целью предосторожности инфекционного контроля, CDC рекомендует лечение иммуноглобулинами для новорожденных, если материнская инфекция вирусным гепатитом А возникает в течение 2 недель после родов [82]. В остальном проводится симптоматическое лечение.

Инфекция вирусным гепатитом Е (HEV) получила известность благодаря своей ассоциации с беременностью и сообщениями о повышенном риске развития острой печеночной недостаточности, что приводит к высокой материнской и младенческой смертности в Юго-Восточной Азии [83, 84]. Сообщения об остром HEV редко встречаются в США и Европе, хотя она может быть



недооценена из-за ограниченной осведомленности о HEV [85, 86]. Тем не менее, беременные женщины с острым гепатитом с целью верификации диагноза должны быть тестированы на HEV и HEV-IgM, чтобы увеличить период ожидания возможного прогрессирования острой печеночной недостаточности и потребности в трансплантации печени. Лечение, в основном, симптоматическое.

Хотя гепатит вследствие вируса простого герпеса (HSV) очень редок, доминирование серотипа HSV распространено у женщин детородного возраста в США ~ в 20% для HSV-2 и в 60% для HSV-1 [87]. К клиническим признакам гепатита вследствие вируса простого герпеса (HSV) относятся наличие лихорадки, инфекционные заболевания верхних дыхательных путей, безжелтушный тяжелый гепатит по результатам лабораторных исследований. Патогномоничные слизисто-кожные поражения присутствуют в <50% случаев, что требует высокой настороженности на подозрение на гепатит вследствие вируса простого герпеса (HSV) у беременных с признаками острого гепатита. Проблема гепатита вследствие вируса простого герпеса (HSV) заключается в том, что диагностика затруднена и что имеется чрезвычайно высокая смертность, достигающая до 74% [88]. Трудность диагностики усугубляется ограниченной специфичностью и чувствительностью рутинного исследования на HSV- IgM. При подозрении на гепатит вследствие вируса простого герпеса (HSV) следует проводить ПЦР диагностику [89,90].

Эмпирическое лечение ацикловиром рекомендуется при подозрении на гепатит HSV у беременной пациентки. Ацикловир также рекомендован Американским колледжем акушерства и гинекологии, в качестве профилактики на 36 неделе беременности для предотвращения рецидива HSV и вертикальной трансмиссии у женщин с предшествующим гепатитом, вследствие вируса простого герпеса [91]. Лечение ацикловиром следует начинать при подозрении на гепатит, вследствие вируса простого герпеса (HSV), так как диагноз затруднен и часто отсрочен и, как было доказано, ацикловир является безопасным и хорошо переносится при беременности [92-94]. Поскольку гепатит вследствие простого герпеса (HSV) ассоциируется с плохими результатами даже при приеме ацикловира и трансплантации печени, показано, что раннее лечение связано с улучшением клинических исходов [89, 95]. С другой стороны, эмпири-



ческий прием ацикловира не рекомендуется всем беременным женщинам с гепатитом, если не подозревается гепатит вследствие вируса простого герпеса [96]. Подозрение на гепатит вследствие вируса простого герпеса должно быть, особенно если у беременной женщины есть лихорадка, неинфекционный тяжелый гепатит при лабораторных исследованиях, и кожные высыпания. Прием ацикловира можно прекратить, если результат ПЦР - HSV отрицательный.

Острый гепатит В (HBV) или обострение гепатита HBV могут присутствовать во время беременности, и достаточно сложно дифференцировать обострение процесса от острого гепатита В. Тем не менее, определение HBsAg и IgM при гепатите В рекомендуется у беременных с острым гепатитом. Тактика ведения при гепатите В во время беременности отражены в других разделах этого руководства.

ХРОНИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ, ЦИРРОЗ И ТРАНСПЛАНТАЦИЯ ПЕЧЕНИ

Гепатит В.

Рекомендовано:

22. Активно-пассивная иммунопрофилактика иммуноглобулинами против гепатита В и серия вакцинации против гепатита В рекомендована для всех новорожденных, родившихся от инфицированных гепатитом В матерей, для предотвращения перинатальной передачи (сильная рекомендация, низкий уровень доказательств).

23. Женщины, страдающие хроническим гепатитом В с высокой вирусной нагрузкой (> 200000 Ед /мл или $> 6 \log_{10}$ копий / мл и выше) должны быть пролечены противовирусными препаратами (тенофовир или телбивудин) в третий триместр беременности для снижения риска перинатальной передачи вируса гепатита В (Сильная рекомендация, низкий уровень доказательств).

24. Кесарево сечение не должно проводиться избирательно у HBV- положительных матерей для предотвращения внутриутробной инфекции (сильная рекомендация, очень низкий уровень доказательств).



25. Женщинам, страдающим хроническим гепатитом В, следует разрешить кормить грудью, как рекомендовано для здоровых новорожденных (сильная рекомендация, очень низкий уровень доказательств).

По некоторым оценкам, хронический вирусный гепатит В поражает >350 миллионов человек во всем мире и представляет собой значительный источник заболеваемости и смертности, связанный с циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой. Передача вируса гепатита В от матери к ребенку остается важным источником новых инцидентов вирусного гепатита В. Существующие препятствия для ликвидации инфекций, вызванных передачей вируса гепатита В от матери к ребенку, включают недостаточную степень использования иммунопрофилактики с вакцинацией против гепатита В и использования иммуноглобулинов в некоторых эндемичных регионах, а также недостаточность иммунопрофилактики.

Риск развития хронического гепатита В тесно связан с возрастом, когда произошла экспозиция. Риск развития гепатита В после экспозиции варьируется от ~ 90% у младенцев, 50% у малышей и маленьких детей, и 5% у взрослых [97]. Частота передачи вируса гепатита В от матери к ребенку также значительно различается в зависимости от состояния HBeAg у матери (70-90% для HBeAg + мать против 10-40% для HBeAg-матерей). Стандартная активно-пассивная иммунопрофилактика иммуноглобулинами и вакцинация против гепатита В сразу после рождения (в течение 12 часов) младенцам от HBsAg-положительных матерей, за которыми следуют две дополнительные дозы вакцины в течение 6-12 месяцев, предотвращают трансмиссию гепатита В от матери к ребенку ~ в 95% случаев. Однако недавний обзор опубликованной литературы с 1975 по 2011 год продемонстрировал, что активно-пассивная иммунопрофилактика не предотвращает трансмиссию вируса гепатита В у 8-30% детей, рожденных от высоко вирусемических матерей [98]. Постулируемые причины неудачной иммунопрофилактики включают высокий уровень вирусемии у матери, внутриутробную инфекцию и мутации поверхностного белка вируса гепатита В [99, 100]. Таким образом, остается клиническая потребность идентифициро-



вать все причины неудачной иммунопрофилактики, чтобы определить безопасные и эффективные средства снижения частоты передачи вируса гепатита В от матери к ребенку.

Высокий уровень виремии у матерей коррелирует с высоким риском трансмиссии вируса гепатита В от матери к ребенку во время беременности. В большом случай-контроль исследовании 773 HBsAg-положительных женщин в Тайване, высокие уровни ДНК вируса гепатита В ($\geq 1,4$ нг/мл или $\sim 3,8 \times 10^8$ копий/мл) у HBeAg-положительных женщин ассоциировались с отношением шансов = 147 для развития хронического гепатита В у младенцев [101]. Даже в эпоху иммунопрофилактики виремия остается сильным предиктором передачи вируса гепатита В от матери к ребенку. В исследовании 138 детей, рожденных от HBsAg-позитивных женщин, Wiseman et al. [102] обнаружили, что частота неудачной иммунопрофилактики составляет 9% в основном у HBeAg-положительных матерей с ДНК вируса гепатита В $\geq 8 \log 10$ копий/мл (2×10^7 U/мл). Недавние литературные данные также для оценки риска стратифицируют частоту переноса вируса гепатита В от матери к ребенку и неудачи иммунопрофилактики в соответствии с различными пороговыми значениями материнского ДНК вирусного гепатита В. Эти данные позволяют предположить, что уровень ДНК HBV от 6-6,99 \log_{10} копий/мл (2×10^5 МЕ/мл до $1,9 \times 10^6$ МЕ/мл) предполагает 3% риск передачи вируса гепатита В, от 7-7,99 \log_{10} копий/мл (2×10^6 МЕ/мл до $1,9 \times 10^7$ МЕ/мл) - 7% риск передачи и $>8 \log_{10}$ копий/мл (2×10^7 МЕ/мл) у матери - 8% [103].

Более старые данные, оценивающие частоту переноса вируса гепатита В от матери к ребенку у младенцев, родившихся через кесарево сечение или вагинальные роды не смогли убедительно показать различия в частоте неонатальной инфекции вирусным гепатитом В. Экспертное мнение полагает, что в настоящее время недостаточно данных, чтобы рекомендовать изменения в способе родов для женщин с вирусным гепатитом В [104,105]. Некоторые более поздние данные, включая мета-анализ, поддерживают плановое кесарево сечение для сокращения частоты переноса вируса гепатита В от матери к ребенку, что позволило снизить абсолютный риск на 17,5%, включая женщин только с иммунопрофилактикой. Однако другие исследования не сообщают о пользе кесарева сечения [106]. Данные из Пекина 1409 новорожденных, ро-



дившихся от матерей, инфицированных HBsAg с 2007 по 2011 год, все из которых получили соответствующую иммунопрофилактику при рождении, сообщили о частоте переноса вируса гепатита В от матери к ребенку 1,4% при кесаревом сечении по сравнению с 3,4% при вагинальном родоразрешении и 4,2% при срочном кесаревом сечении ($P < 0,05$) [107]. Когда матерей в этом исследовании стратифицировали в зависимости от уровня ДНК вируса гепатита В, то оказалось, что у женщин с низким уровнем ДНК вируса гепатита В ($< 1,000,000$ копий/мл или 2×10^5 МЕ/мл), способ родоразрешения не повлиял на частоту переноса вируса гепатита В от матери к ребенку. Это предполагает потенциальную роль для выполнения кесарева сечения у женщин с ДНК вируса гепатита В $> 1\,000\,000$ копий/мл (2×10^5 МЕ/мл). Однако, до того как могут быть сделаны конкретные рекомендации, необходимы исследования для определения относительной безопасности и эффективности кесарева сечения и иммунопрофилактики, против только одной иммунопрофилактики для снижения частоты развития переноса вируса гепатита В от матери к плоду без ущерба для плода [107, 108].

Растущий объем литературы поддерживает безопасность и эффективность противовирусной терапии, инициированной в позднем сроке беременности для снижения частоты переноса вируса гепатита В от матери к плоду среди женщин с самым высоким риском неудачной иммунопрофилактики (с уровнями ДНК вируса гепатита В от $7 \log_{10}$ копий/мл и выше). Han провел проспективное открытое исследование у женщин в возрасте 20-40 лет с HBeAg + ДНК вируса гепатита В $> 7 \log_{10}$ копий/мл (2×10^6 МЕ/мл) при сроке беременности 20-32 недели. Все женщины получали противовирусную терапию, 135 из них принимали телбивудин в дозе 600 мг ежедневно. В группе сравнения было 94 женщины, которые согласились участвовать в исследовании, но отказались от противовирусной терапии. Всем детям была проведена соответствующая иммунопрофилактика. Средняя вирулентность при регистрации составляла $\sim 8 \log_{10}$ копий/мл (2×10^7 МЕ/мл) в обоих случаях и была снижена до $2,44 \log_{10}$ копий/мл в группе телбивудина непосредственно перед родоразрешением. По данным исследования, частота переноса вируса гепатита В составила 0% при приеме телбивудина по сравнению с 8% без противовирусной терапии. По одному младенцу в каждой группе имели низкую массу тела, 6 младенцев в группе телбивудина по сравнению с 5 младенцами в контрольной



группа были с пневмонией в возрасте 7 месяцев. Не было выявлено врожденных аномалий (103). В аналогичном исследовании *Pan et al.* (109) сравнили 53 женщины с HBeAg + вирусный гепатит В с вирусными нагрузками $> 6 \log_{10}$ копий/мл и повышенным уровнем ALT, пролеченных телбивудином во втором или третьем триместре беременности с 35 женщинами, которые отказались от терапии. Частота неудачной иммунопрофилактики в этом исследовании была 0% в группе телбивудина по сравнению с 8.6% в группе контроля без существенных различий в частоте побочных эффектов до 28 недель после родов.

В одном многоцентровом проспективном исследовании, проведенном в Австралии, 58 женщин с ДНК вирусного гепатита В $>7 \log_{10}$ МЕ/мл (2×10^6 МЕ/мл), получающие терапию тенофовиром при сроке беременности в 32 недели, были сопоставлены с женщинами ($n = 52$), получавшими ламивудин и группой контроля ($n = 20$). Перинатальная трансмиссия вируса гепатита В была снижена до 0 и 2% в группе ламивудина и тенофовира соответственно, по сравнению с 20% в группе контроля. Не было отмечено никаких различий в отношении акушерских или неонатальных безопасных исходах [110]. Хотя в некоторых исследованиях благоприятный профиль безопасности при противовирусной терапии показан и во втором триместре беременности, когда он используется исключительно в целях сокращения частоты переноса вируса гепатита В от матери к плоду, следует начать противовирусную терапию в третьем триместре (что сводит к минимуму риск, связанный с эмбриональным воздействием этих препаратов). Лечение при уровнях ниже, чем $6 \log_{10}$ копий/мл (2×10^5 Ед/мл), не показано, если у беременной женщины нет заболевания печени, при котором присутствует вирусная супрессия. Конечный результат противовирусной терапии, примененной чтобы снизить риск переноса вируса гепатита В от матери к ребенку, как правило, немедленный в послеродовой период для матерей, которые планируют кормить своих младенцев грудью, если продолжение лечения не показано для клинической выгоды относительно матери. Прекращение терапии в любой момент во время или после беременности требует осторожного контроля, из-за потенциальной опасности внезапного обострения вирусного гепатита В при прекращении противовирусной терапии. Риск передачи вируса гепатита В с грудным вскармливанием у младенцев, которые получают соответствующую иммунопрофилактику достаточно низкий. Текущая версия Рекомендации ВОЗ разрешает кормление грудью, поскольку



нет доказательств дополнительного риска, даже без иммунизации. (*Protection against viral hepatitis, Recommendations of Immunization Practices Advisory Committee (ACIP), MMWR 1990;39(no S-2) WHO Update No 22, Nov 1996*). Грудного вскармливания следует избегать при наличии патологии молочной железы, таких как трещины или кровотечения из сосков. При использовании аналогов оральных нуклеотидов показано, что они выводятся с грудным молоком, и при этом имеются ограниченные данные о влиянии этих препаратов на младенцев [111].

Genatum C

Рекомендации

26. Все беременные женщины с факторами риска гепатита С должны быть обследованы на выявление антител против гепатита С. Нет необходимости проведения скрининга женщинам, не имеющих факторов риска вирусного гепатита С (сильная рекомендация, низкий уровень доказательств).

27. Инвазивные процедуры (например, амниоцентез, инвазивный мониторинг плода) должны быть сведены к минимуму у инфицированных матерей и их плодов для предотвращения вертикальной передачи вируса гепатита С (сильная рекомендация, очень низкий уровень доказательств).

28. Кесарево сечение не должно проводиться опционально в отношении матерей с вирусным гепатитом С для предотвращения внутриутробной инфекции (сильная рекомендация, очень низкий уровень доказательств).

29. Женщины с хроническим вирусным гепатитом С должны иметь возможность кормление грудью, как указано для здоровых новорожденных (сильная рекомендация, очень низкий уровень доказательности).

30. Беременным не назначается терапия вирусного гепатита С ни с целью лечения, ни с целью снижения риска вертикальной трансмиссии (сильная рекомендация; очень низкое качество данных)

Хронический гепатит С может привести к значительному возрастанию заболеваний печени и увеличению смертности от всех причин. По самым скромным подсчетам >3 миллионов американцев страдают хроническим гепатитом



С, 75% из которых родились между 1945-1965 годами. Как правило, распространенность достаточно низкая в пренатальном возрасте [112]. Вирус гепатита С оказывает незначительное влияние во время беременности с минимальным риском как на мать, так и на младенца. Однако существует более высокий риск преждевременного отхождения околоплодных вод и гестационного диабета у женщин с вирусным гепатитом С [113,114]. ALT и вирусные нагрузки флуктуируют, но эти изменения, обычно, не имеют клинического значения. Беременность вызывает состояние относительного иммунного подавления с последующим восстановлением иммунитета в послеродовом периоде. Изменения уровня ферментов печени и динамика вирусов отражают ответ на эту иммунную модуляцию. Во время второго и третьего триместров беременности уровни аминотрансфераз снижаются, однако вновь повышаются после родов. Концентрация вируса в крови также флуктуирует, достигая максимума во время третьего триместра беременности, возвращаясь затем к уровню, который был до беременности после родов [115,116]. В отличие от вирусного гепатита В, послеродовой всплеск вирусного гепатита С не описан.

Хотя вирусный гепатит С передается через воздействие на кожу инфицированной крови или жидкостей организма, скрининг на вирусный гепатит не является частью рутинного перинатального тестирования из-за сочетания низких показателей перинатальной передачи и низкой распространенности гепатита С у беременных женщины. Одномоментные межгрупповые исследования показывают, что только 0,5-8% беременных женщин имеют антитела к вирусному гепатиту С [117, 118]. Как и в общей популяции, распространенность антител к вирусному гепатиту С выше у женщин, имеющих факторы риска, которые увеличивают потенциальное воздействие. Беременные женщины должны быть обследованы с использованием тех же принципов, что и общая группа населения [119, 120].

Хотя риск передачи HCV во время родов составляет всего лишь 3-10%, вертикальный путь передачи остаётся ответственным за большинство случаев заражения HCV в детстве. Этот риск наиболее высок у беременных женщин также инфицированных HIV. К сожалению, не существует стратегии ведения больной матери и плода, а затем и новорождённого в перинатальном периоде, которая смогла бы явно снизить этот риск. И хотя исследования сообщают противоречивые результаты, инвазивных процедур, с использованием устройств



для внутриутробного мониторинга плода в большинстве случаев рекомендуется избегать [121].

Несмотря на то, что затянувшееся (> 6ч.) вскрытие плодного пузыря может увеличить риск передачи, роды через естественные родовые пути сами по себе, по-видимому, не увеличивают риск вертикальной передачи HCV по сравнению с родоразрешением путём кесарева сечения [121, 122].

Нет доказательств взаимосвязи между кормлением грудью и риском вертикальной передачи [121]. И всё же, кормления грудью следует избегать в случаях, когда повышен возможный риск выделения вируса, например при нарушениях целостности кожи или при трещинах сосков.

HCV может быть эффективно ликвидирован с помощью различных подходов к терапии, включающих либо только средства для перорального применения, либо препараты аналоги интерферонов. HCV редко требует немедленной терапии, что позволяет отсрочить принятие решений по лечению до послеродового периода. К тому же, оба: и интерферон, и рибавирин строго противопоказаны во время беременности. В настоящее время нет данных по проведению комбинированной пероральной терапии во время беременности, а также данных в пользу её применения.

Аутоиммунный гепатит

Рекомендации

31. Беременные женщины с аутоиммунным гепатитом (АИГ) должны продолжать своё лечение кортикостероидами и/или азатиоприном (AZA) (сильная рекомендация, очень низкое качество данных).

32. Беременные женщины с первичным билиарным циррозом (PBC) должны продолжать своё лечение урсодезоксихолевой кислотой (UDCA) (сильная рекомендация, очень низкое качество данных).

33. Беременные женщины с болезнью Вильсона (WD) должны продолжать, если возможно, то со снижением дозы, своё лечение пеницилламином, триентином или цинком (сильная рекомендация, очень низкое качество данных).

34. Беременные женщины, у которых подозревается портальная гипертензия, должны пройти, в рамках скрининга, эндоскопическое обследование верхних отделов ЖКТ во втором триместре для выявления варикозно



расширенных вен пищевода (сильная рекомендация, низкое качество данных).

35. Беременные женщины, у которых были обнаружены многочисленные варикозно расширенные вены пищевода, должны получать бета-блокаторы и/или им должно быть выполнено лигирование сосудов (рекомендация, зависящая от конкретных условий, очень низкое качество данных).

36. Беременные женщины, с анамнезом, отягощённым пересадкой печени, должны продолжать иммунодепрессивную терапию, исключив микофеноловую кислоту (сильная рекомендация, умеренное качество данных).

Систематических обзоров или мета-анализа по ведению больных с АИВ, РВС или WD во время беременности не опубликовано, несмотря на то, что есть несколько систематических обзоров по лечению этих болезней в общем.

Ключом к благоприятным исходам беременности у женщин с хроническими заболеваниями печени является, по всей видимости, соответствующее консультирование, касающееся их фертильности и оптимальное лечение болезней печени до, во время и после беременности. Самым сложным вопросом в этих условиях является тактика применения лекарств, используемых для лечения основного хронического заболевания печени с учётом их дозировок, эффективности и безопасности. Обсуждение этого вопроса ограничивается малым количеством данных по применению конкретных лекарств при заболеваниях печени и беременности. Тем не менее, принцип, ставший очевидным при изучении точек пересечения медикаментозной терапии хронических заболеваний печени и беременности, заключается в том, что именно у здоровой матери есть наибольшие шансы родить здорового ребёнка и закончить беременность наилучшим для себя образом. Таким образом, женщинам с хроническими заболеваниями печени, такими, как АИВ, РВС или WD, намеревающимся забеременеть, рекомендуется оптимальный контроль хронического заболевания печени. Риски, связанные с отсутствием лечения заболевания печени при беременности, вкуче с последующим риском для здоровья матери и плода в исходе беременности, должны быть рассмотрены в добавление к оценке преимуществ и рисков различных схем лечения.



Бывает трудно отличить возможное влияние основного материнского заболевания печени и влияние терапии по поводу этого заболевания на риски развития материнских или внутриутробных осложнений.

Более того, в связи с тем, что неблагоприятные исходы, такие как врожденные пороки развития, являются очень редкими, доступные данные плохо отражены в историях болезни и ряде подобранных случаев заболеваний. Ограниченность информации по эффективности и безопасности терапевтических схем для лечения таких заболеваний печени во время беременности зачастую приводят к некоей «зависимости» от экстраполированных данных по использованию таковых схем по поводу других заболеваний во время беременности, таких как, например, воспалительные заболевания кишечника, аутоиммунные заболевания или трансплантация органов. Ограничения подобной экстраполяции должны быть общепризнанными и выводы, полученные при обобщении таких данных, должны быть использованы с осторожностью по отношению к пациентам с болезнями печени.

АИН сопровождается увеличением риска развития недоношенности плода и его гибели, худшими исходами при неадекватном контроле активности АИН, особенно при отсутствии или прекращении лечения АИН до или во время беременности [123]. Хотя исторически считалось, что АИН во время беременности протекает латентно, более недавние данные позволяют предположить, что АИН может первоначально манифестировать во время беременности, что увеличивает риск обострения болезни в интранатальном периоде >20% и в постнатальном периоде на 30-50% [124,125]. Лечение АИН основано на иммуносупрессии кортикостероидами и/или AZA, кроме этого, недавние клинические руководства по лечению АИН рекомендуют монотерапию преднизолоном для беременных женщин [126]. Систематический обзор лечения АИН позволил заключить, что кортикостероиды ± AZA являются допустимым лечением для начальной терапии, тогда как для поддерживающего лечения АИН их комбинация (кортикостероидов + AZA) или монотерапия AZA проявили себя лучше по сравнению с монотерапией кортикостероидами [127]. Однако, систематических обзоров или мета-анализа по лечению АИН во время беременности нет. Ввиду отсутствия таких данных, важно учитывать, что обострения АИН во



время беременности потенциально могут более пагубно повлиять на новорождённого, чем лекарственная терапия, необходимая для контроля и предотвращения обострений АИН.

Кортикостероиды, лекарства категории С по шкале возможных рисков для плода, были изучены в популяционном исследовании среди более 51,000 беременных, получающих кортикостероиды, которое не выявило увеличения количества случаев возникновения ротолицевых расщелин или других значимых неблагоприятных событий [127]. Монотерапия кортикостероидами традиционно использовалась при лечении обострений АИН во время беременности в связи с тем, что AZA относится к лекарству категории D по шкале рисков для плода при беременности, что ограничивает его использование [127]. Опасения, касающиеся применения AZA, появились из-за его использования в исследованиях на животных, в дозах, превышающих фармакологические, а также в связи с его введением интраперитонеально или подкожно, а не перорально, что сопровождалось возникновением пороков развития лимбической системы, расщелин неба, скелетных аномалий, а также подавлением кроветворения. Тем не менее, в ограниченном числе историй болезни или ряде исследований серии случаев сообщалось о безопасном применении AZA во время беременности для лечения АИН [128-136]. Лечение АИН во время беременности AZA не изучалось систематически. Однако, применение AZA при воспалительных заболеваниях кишечника во время беременности было изучено систематически на примере 3000 беременных, получающих AZA, при этом была показана связь такого лечения с преждевременными родами, но число детей, родившихся с пониженной массой тела или с врожденными аномалиями не увеличилось [137]. Исследования по применению AZA при других аутоиммунных заболеваниях, а также при воспалительных заболеваниях кишечника, выявили отдельные сообщения о преждевременных родах, при этом риск врождённых аномалий, самопроизвольных абортов или развития инфекционного процесса опять-таки не был повышен, что поддерживает растущую доказательную базу относительно приемлемости применения AZA во время беременности [138-142]. Установление доказательной безопасности по применению AZA во время беременности вместе с важностью достижения и поддержания контроля над АИН во время беременности поддерживает утверждение о том, что продолжение лечения АИН решающим образом влияет на благоприятные исходы для



матери и плода. Возможные преимущества при лечении кортикостероидами и AZA для поддержания контроля над АИН матери, по-видимому, являются значительней, чем связанный с лечением небольшой риск неблагоприятных воздействий на мать и плод.

Первичный билиарный цирроз.

У пациенток с РВС в прежних литературных источниках всегда предполагались плохие исходы беременности [143]. Так как у пациенток с РВС заболевание имеет склонность манифестировать в более старшем возрасте, нежели чем в обычном детородном периоде, и так как женщин с РВС в прошлом отговаривали от стремления забеременеть, существует чрезвычайно ограниченное число исследований по РВС и беременности. Однако, в более недавних исследованиях сообщается о благоприятных исходах для матери и плода [144]. РВС после родов обычно обостряется [144, 145]. UDCA относится к лекарству категории В по шкале рисков для плода при беременности, и в большинстве случаев рекомендован при РВС [146]. Исследования по использованию UDCA при лечении РВС во время беременности, особенно в первом триместре, ограничены [147, 148]. Наподобие ситуации с АИН, возможные риски в связи с применением UDCA во время беременности кажутся небольшими по сравнению с возможным положительным эффектом лечения на исходы для матери и плода. Вместе с растущей доказательной базой, свидетельствующей о безопасности применения UDCA во время беременности при других состояниях, таких как внутрипечёночный холестаз беременных, а также в связи с маловероятным сценарием по проведению в будущем крупномасштабных исследований эффективности и безопасности UDCA у беременных при РВС, в настоящее время видится благоразумным порекомендовать продолжение терапии UDCA при РВС во время беременности [149, 150].

Болезнь Вильсона.

WD постулируется как болезнь, приводящая к снижению фертильности, поскольку отложения меди в матке могут повлиять на имплантацию плода, приводя к увеличению числа выкидышей и самопроизвольных аборт [151]. Комплексный характер лечения WD только выиграет от направления таких больных к многопрофильным специалистам по болезням печени и в области



акушерства-гинекологии, которые ведут женщин группы высокого риска. В общем беременность, по-видимому, не влияет на процесс прогрессирования WD [152]. Однако, прекращение лечения или же его отсутствие, как сообщается, приводит к обострению болезни и повышению сопутствующего риска декомпенсации работы печени и развитию печёночной недостаточности [153]. Существует один недавний систематический обзор по лечению WD в общем, но сообщений по лечению WD конкретно при беременности нет [154]. Как и в случае с АИН и РВС, при принятии решения относительно лечения WD необходимо взвесить возможные риски и неблагоприятные эффекты лечения наряду с не только преимуществами лечения, но и рисками при отсутствии лечения WD во время беременности. Практические руководства по WD рекомендуют продолжать лечение во время беременности, но уменьшить дозы пенициллина или трентина на 25-50% для ускорения заживления ран в случае, если потребуются кесарево сечение [155]. Недостаточно данных для того, чтобы давать рекомендации по предпочтительному лечению WD во время беременности пенициллинами, трентином или цинком. Сообщались некоторые данные по переходу на лечение цинком при беременности [156-158]. Также существуют многочисленные случаи развития у плода миелосупрессии или эмбриопатии, связанные с лечением пенициллинами WD при беременности [159-162]. С другой стороны, прекращение лечения или отсутствие лечения WD может привести не только к декомпенсации работы печени у матери, но также и к отложению меди в плаценте и печени плода, повреждая сам плод и повышая признанный риск декомпенсации работы печени у матери. Риски, связанные с прекращением или отсутствием лечения WD во время беременности, по-видимому, перевешивают возможные риски лечения. Данные по рекомендуемому снижению дозы пенициллина в ожидании возможного кесарева сечения представляются очень ограниченными.

Цирроз и портальная гипертензия.

Систематических обзоров или мета-анализов по ведению больных с циррозом или портальной гипертензией во время беременности не опубликовано, вероятно, из-за низкой распространённости цирроза у женщин репродуктивного возраста и сниженной фертильности женщин с циррозом. Соответствующее



обсуждение вопросов, касающихся беременности и консультирования больных относительно лечения цирроза во время беременности является крайне важным для благоприятных исходов. Беременных женщин с циррозом в идеале должны вести акушеры-гинекологи вместе со специалистами по гастроэнтерологии/гепатологии в условиях многопрофильного учреждения [163]. Аналогично с тактикой ведения больных с хронической болезнью печени во время беременности, принцип оптимизации ведения больных с циррозом и портальной гипертензией является разумным шагом по улучшению исходов для матери и плода.

Беременность у женщин, имеющих цирроз в качестве основного заболевания, сопровождалась большим числом преждевременных родов, самопроизвольных аборт и случаев материнской, а также внутриутробной смертности [164-166]. Сообщалось, что при портальной гипертензии нецирротической природы, исходы беременности были лучше, чем при циррозе с портальной гипертензией [167]. Кровотечение из варикозно расширенных вен является наиболее частым и страшным осложнением портальной гипертензии во время беременности, риск этого осложнения увеличивается во втором триместре и в родах и потенцируется из-за повышения внутрисосудистого объёма, давления беременной матки и повторяющихся манёвров Вальсальвы [166]. У 30% беременных женщин с циррозом кровотечение во время беременности развивается из варикозно расширенных вен пищевода, если же варикозно расширенные вены были и до беременности, то риск варикозного кровотечения увеличивается на 50-78% [163, 167, 168]. Каждый эпизод кровотечения из варикозных вен приводит к материнской смертности в 20-50% случаев, и даже к большему процентному риску гибели плода [169]. Варикозное кровотечение во время беременности лечится очень похожим образом по сравнению с варикозным кровотечением в общем, оно обусловлено острым и жизнеугрожающим характером патологии и нацелено на проведение эндоскопического гемостаза и поддерживающей терапии для матери и плода [170]. Октреотид является лекарством категории В по шкале возможных рисков для плода и представляется безопасным в качестве дополнительного лечения при остром варикозном кровотечении наряду с антибиотиками. Жизнеспасающее лечение, а именно



трансплантация печени с наложением трансюгулярных внутрипечёночных системных шунтов также была описана, но не рассматривается в рутинной практике [171, 172].

Как отмечено выше про эндоскопию в общем, эндоскопия во время беременности тоже, по-видимому, является безопасной, но решение о её проведении должно рассматриваться осторожно, с точки зрения показаний к ней, с оценкой рисков и преимуществ, задаваясь вопросом, изменит ли её проведение тактику лечения в целом [15, 173].

Данные риски варикозного кровотечения у женщин с циррозом во время беременности, значительно увеличившаяся смертность, сопровождающая такие кровотечения, а также возможность вмешаться, если варикозно расширенные вены обнаружены заранее, делают скрининг по поводу варикозных вен пищевода, по-видимому, показанным как минимум с умеренной частотой. Рассмотренные наряду с небольшим, но и не малозначимым риском при седации и эндоскопии, преимущества в данном случае, похоже, перевешивают риски. Время для скрининга по поводу варикозных вен пищевода наиболее разумно будет выбрать во втором триместре, после того, как в первом триместре завершится органогенез и до того как риск кровотечений станет наибольшим ближе к родам.

Несмотря на принятие лигирования при варикозно расширенных венах пищевода и использование бета-блокаторов в качестве первой линии терапии у небеременных пациентов, существует весьма ограниченные данные по эффективности и безопасности этих мер во время беременности [174-176]. Пропранолол относят к лекарствам категории С по шкале возможных рисков для плода, но он используется для лечения аритмий у плода, равно как и таких состояний матери, как тиреотоксикоз, аритмии или гипертензия. При этом существуют риски внутриутробной задержки роста, неонатальной брадикардии и гипогликемии, однако, в общем пропранолол, по-видимому, является безопасным у беременных пациенток. Надолол также является лекарством категории С, но вследствие низкой степени связывания с белком и низкой скорости экскреции, для него характерен длинный период полураспада, и поэтому он не является предпочтительным [177].



Традиционно, при родах через естественные родовые пути с коротким вторым периодом родов при такой патологии, их рекомендовано вести с рассмотрением применения щипцов или вакуум-экстракции при необходимости [178]. Однако, признание того факта, что продолжительные роды через естественные родовые пути могут сопровождаться увеличением риска кровотечения из варикозных вен вследствие повторяющихся манёвров Вальсальвы, привело к заинтересованности в рассмотрении кесарева сечения в качестве альтернативы. Кесарево сечение может потребоваться при патологических состояниях или недоношенности плода, но оно в условиях портальной гипертензии влечёт за собой увеличение риска осложнений в виде кровотечения из области хирургической раны. Несмотря на это нет данных, сравнивающих преимущества родов через естественные родовые пути и кесарева сечения. Если последнее всё же выполняется, будет разумным организовать поддержку в лице специалиста по сосудистой хирургии в случае трудностей при контроле кровотечения из коллатералей в области хирургической раны.

Трансплантация печени.

После успешной трансплантации печени фертильность быстро восстанавливается, есть доклады, сообщающие о нормализации менструального цикла в течение 1 года в 80% случаев и всего через несколько месяцев после трансплантации печени [179]. Большинство специалистов рекомендуют выждать хотя бы 1 год после трансплантации печени, а некоторые рекомендуют подождать вплоть до 2 лет, прежде чем планировать беременность, ссылаясь на применение сниженных дозировок иммуносупрессоров, более низкий риск острого отторжения трансплантата на уровне клеток и более низкий риск оппортунистических инфекций после того, как прошел год с момента трансплантации [180]. Основной подход к таким женщинам основан на проведении своевременной и сообразной ситуации беседы с ними касательно их фертильности и возможности забеременеть с целью спланировать тактику ведения с акушер-гинекологами и специалистами центра, где была проведена трансплантация печени. Опубликован один систематический обзор по исходам беременности у пациентов, которым пересадили печень [181]. В нём сообщалась о более высокой частоте преждевременных родов и операций кесарева сечения у таких пациентов, по сравнению с общей популяцией. Национальный Реестр Беременных,



перенесших Трансплантацию (The National Transplantation Pregnancy Registry) реестр, основанный на анкетировании, сообщает о более высоком риске развития недоношенной беременности, низкой массы тела плода при рождении, материнской гипертензии и преэклампсии, а также о более частых случаях операций кесарево сечения по сравнению с популяцией в целом [182]. Более высокий риск острого отторжения трансплантата на уровне клеток и гибель пересаженной ткани отмечались в случае, если беременность наступала в первые 6 месяцев от момента трансплантации печени. В общем, в литературных источниках предполагается, что беременность у пациентов с пересаженной печенью безопасна и не так уж редка, а при установленной тщательной тактике ведения и мониторинге возможны её благополучные исходы [183, 184]. Основой тактики является сохранение функции пересаженной ткани печени для поддержки здоровья матери с целью максимального увеличения возможности здоровой беременности и родов здоровым ребёнком [185].

Существует один мета-анализ по беременности и применению циклоспорина у пациентов с пересаженными органами [186]. Других мета-анализов или систематических обзоров, посвященных беременности и использованию такролимуса, AZA, микофеноловой кислоты, сиролимуса, эверолимуса или кортикостероидов при условии пересаженной печени нет. Необходимо заметить, что плохие исходы для матери и плода и возможные неблагоприятные события при использовании данных иммуносупрессоров могут быть «заслугой» активности основного заболевания, сопутствующей медицинской патологии, других применяемых лекарств, равно как и самой беременности после трансплантации печени. В целом, исключая микофеноловую кислоту, риск применения циклоспорина, такролимуса, AZA, сиролимуса, эверолимуса и кортикостероидов видится низким по сравнению с риском острого отторжения трансплантата на уровне клеток и его гибели в случае прекращения приёма лекарств или снижения их дозировок. Хотя при этом сообщалось о более высоком риске развития недоношенности и рождении ребёнка с пониженной массой тела, риск развития врождённых аномалий, по-видимому, не является значительно более высоким, чем риск в популяции в общем, если только не принимать во внимание паттерн определённой, обнаруженной аномалии [187-192]. По сравнению с такролимусом и циклоспорином, по применению эверолимуса и сиролимуса во время беременности после трансплантации печени имеется



меньше данных, при этом имеется большее количество доступной информации по последним препаратам при беременности после трансплантации почки. Возможность развития замедленного заживления ран при использовании эверолимуса и сиролимуса должна приниматься во внимание, если выполняется кесарево сечение [193-196]. Очевидно, что микофеноловая кислота не должна применяться во время беременности в связи с риском развития врождённых аномалий и токсического действия на эмбрион и плод [197-200].

Эксперты и общественность традиционно не рекомендуют кормление грудью после трансплантации, и мать, принимающая иммунодепрессанты, должна отдавать себе отчёт в потенциальном вредном влиянии этих лекарств и в нехватке данных, подтверждающих их безопасность [201]. Не так давно небольшая группа исследователей сообщила о безопасном (от минимального до отсутствия неблагоприятного влияния) грудном вскармливании детей, матери которых получали иммуносупрессивную терапию после пересадки печени [202-205]. Вдобавок, информация по фармакокинетике и безопасности лекарств в тех концентрациях, в которых они находятся в грудном молоке, позволила предположить минимальную экскрецию иммунодепрессантов с грудным молоком [206-208]. Объём данной информации, пусть и ограниченный, в дополнение к растущему признанию важности кормления грудью, привёл к «атаке», ослабившей традиционную позицию против грудного вскармливания, особенно если мать сама заинтересована в грудном вскармливании своего ребёнка.

ВЫВОДЫ

Клиническая оценка состояния беременной женщины, у которой обнаружены изменения лабораторных показателей работы печени, полагается на точное определение неотъемлемых признаков болезней печени, в том числе таких заболеваний, которые свойственные конкретно для беременности. Благоразумное и своевременное, основанное на доказательствах лечение наиболее часто приводит к благоприятным исходам для матери и плода.



Список литературы

1. Eddy DM. A manual for assessing health practices and designing practice guidelines. 1996. American College of Physicians: Philadelphia, PA, USA 1–126.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE *et al*. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924–6.
3. Robson SC, Mutch E, Boys RJ *et al*. Apparent liver blood flow during pregnancy: a serial study using indocyanine green clearance. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:720–3.
4. Torloni MR, Vedmedovska N, Merialdi M *et al*. ISUOG-WHO Fetal Growth Study Group. Safety of ultrasonography in pregnancy: WHO systematic review of the literature and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;33:599–608.
5. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. ACOG Committee Opinion No. 299. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2004;104:647–51.
6. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ *et al*. General considerations and maternal evaluation. In *Williams Obstetrics*, 21st ed. McGraw-Hill: New York, NY, USA, 2001, 1143–58.
7. Patenaude Y, Pughash D, Lim K *et al*. The use of magnetic resonance imaging in the obstetric patient. *J Obstet Gyn Can* 2014;36:349–63.
8. Mehta PS, Metha SJ, Vorherr H. Congenital iodide goiter and hypothyroidism: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1983;38:237–47.
9. Mammen T, Keshava SN, Eapen CE *et al*. Transjugular liver biopsy: a retrospective analysis of 601 cases. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:351–8.
10. Keshava SN, Mammen T, Surendrababu NRS *et al*. Transjugular liver biopsy: what to do and what not to do. *Indian J Radiolog Imaging* 2008;18:245–8.
11. Gilinsky NH, Muthunayagam N. Gastrointestinal endoscopy in pregnant and lactating women: emerging standard of care to guide decisionmaking. *Obstet and Gynecol Surv* 2006;61:791–9.
12. Glosten B. Anesthesia for Obstetrics Miller RD (ed). *Anesthesia* Churchill Livingstone: New York, NY, USA, 2000, 2025–68.
13. Qadeer MA, Vargo JJ, Khandwala F *et al*. Propofol versus traditional sedative agents for gastrointestinal endoscopy: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 : 1049 – 56.
14. Jiraki K. Lethal effects of normeperidine. *Am J Forensic Med Pathol* 1992;13:42–3.
15. Cappell MS. Risks versus benefits of gastrointestinal endoscopy during pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:610–34.
16. Tham TCK, Vandervoort J, Wong RCK *et al*. Safety of ERCP during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2003;98:308–11.
17. Axelrad AM, Fleischer DE, Strack LL *et al*. Performance of ERCP for symptomatic choledocholithiasis during pregnancy: techniques to increase safety and improve patient management. *Am J Gastroenterol* 1994;89:109–12.
18. Jamidar PA, Beck GJ, Hoffman BJ *et al*. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1263–76.
19. Kahaleh M, Hartwell GD, Arseneau KO *et al*. Safety and efficacy of ERCP in pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:287–92.
20. Tang SJ, Mayo MJ, Rodriguez-Frias E *et al*. Safety and utility of ERCP during pregnancy. *Gastrointest Endosc* 2009;69:453–61.
21. Steinbrook RA, Brooks DC, Datta S. Laparoscopic cholecystectomy during pregnancy. Review of anesthetic management, surgical considerations. *Surg Endosc* 1996;10:511–5.
22. Date RS, Kaushal M, Ramesh A. A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy. *Am J Surg* 2008;196:599–608.
23. Kuy S, Roman SA, Desai R *et al*. Outcomes following cholecystectomy in pregnant and nonpregnant women. *Surgery* 2009;146:358–66.
24. Marerro J, Ahn J, Reddy KR. ACG Clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions. *Am J Gastroenterol* 2014;109:1327–47.
25. Stoot JH, Van Roosmalen J, Terpstra OT. Life-threatening hemorrhage from adenomas in the liver during pregnancy. *Dig Surg* 2006;23:155.
26. van Aalten SM, de Man RA, Ilzermans JN *et al*. Systematic review of haemorrhage and rupture of hepatocellular adenomas. *Br J Surg* 2012;99:911–6.
27. Rifai K, Mix H, Potthoff A *et al*. No evidence of substantial growth progression of complications of large focal nodular hyperplasia during pregnancy. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:88–92.
28. Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology* 2008;47:1067–76.
29. Einarson TR, Piwko C, Koren G. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a meta analysis. *J Popul Ther Clin Pharmacol* 2013;20:e171–83.
30. Conchillo JM, Pijnenborg JM, Peeters P *et al*. Liver enzyme elevation induced by hyperemesis gravidarum: aetiology, diagnosis and treatment. *Neth J Med* 2002;60:374–8.
31. Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC *et al*. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and metaanalysis. *BJOG* 2011;118:1302–13.
32. Goodwin TM. Hyperemesis gravidarum. *Clin Obstet Gynecol* 2008;35:401–17.
33. Verberg MF, Gillott DJ, Al-Fardan N *et al*. Hyperemesis gravidarum, a literature review. *Hum Reprod Update* 2005;11:p 527–39.
34. Bottomley C, Bourne T. Management strategies for hyperemesis. *Best practice & research. Clin Obstet Gynecol* 2009;23:p 549–64.
35. Matthews A, Haas DM, O'Mathúna DP *et al*. Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3:CD007575.
36. Reyes H, Gonzalez MC, Ribalta J *et al*. Prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in Chile. *Ann Intern Med* 1978;88:p 487–93.
37. Marschall HU, Wikström Shemer E, Ludvigsson JF *et al*. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study. *Hepatology* 2013;58:1385–91.
38. Lee RH, Goodwin TM, Greenspoon J *et al*. The prevalence of intrahepatic cholestasis of pregnancy in a primarily Latina Los Angeles population. *J Perinatol* 2006;26:p527–32.
39. Turunen K, Mölsä A, Helander K *et al*. Health history after intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:679.



40. Ropponen A, Sund R, Rikonen S *et al*. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006;43:723–8.
41. Garcia-Flores J, Canamares M, Cruceyra M *et al*. Clinical value of maternal bile acid quantification in intrahepatic cholestasis of pregnancy as an adverse perinatal outcome predictor. *Gynecol Obstet Invest* 2105;79: 222–8.
42. Geenes V, Chappell LC, Seed PT *et al*. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology* 2014;59:1482–91.
43. Fisk NM, Bye WB, Storey GN. Maternal features of obstetric cholestasis: 20 years experience at King George V Hospital. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1988;28:p 172–6.
44. Bacq Y, Sapey T, Bréchet MC *et al*. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a French prospective study. *Hepatology* 1997;26:p358–64.
45. Turunen K, Sumanen M, Haukilahti RL *et al*. Good pregnancy outcome despite intrahepatic cholestasis. *Scand J Prim Health Care* 2010;28: 102–7.
46. Williamson C, Hems LM, Gouls DG *et al*. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group. *BJOG* 2004;111:676.
47. Mazzella G, Rizzo N, Azzaroli F *et al*. Ursodeoxycholic acid administration in patients with cholestasis of pregnancy: effects on primary bile acids in babies and mothers. *Hepatology* 2001;33:504–8.
48. Bacq Y, Sentilhes L, Reyes HB *et al*. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2012;143:1492.
49. Sibai B, Dekker G, Kupferminc M. Pre-eclampsia. *Lancet* 2005;365: 785–99.
50. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, 2002. *Obstet Gynecol* 2002;99:159.
51. Lindhetmer MD, Taler SJ, Cunningham FG. Hypertension in pregnancy. *J Am Soc Hypertens* 2008;2:484–94.
52. Vigiñ-De Gracia P, Ortega-Paz L. Pre-eclampsia/eclampsia and hepatic rupture. *Int J Gynaecol Obstet* 2012;118:186–9.
53. Kozic JR, Benton SJ, Hutcheon JA *et al*. Abnormal liver function tests as predictors of adverse maternal outcomes in women with preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:995–1004.
54. Thangaratnam S, Koopmans CM, Iyengar S *et al*. TIPPS (Tests in Prediction of Preeclampsia's Severity) Review Group. Accuracy of liver function tests for predicting adverse maternal and fetal outcomes in women with preeclampsia: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:574–85.
55. Churchill D, Duley L, Thornton JG *et al*. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD003106.
56. Koopmans CM, Btjenga D, Groen H *et al*. Induction of labour versus expectant monitoring for gestational hypertension or mild pre-eclampsia after 36 weeks' gestation (HYPIAT): a multicentre, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:979–88.
57. Sibai BM. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count. *Obstet Gynecol* 2004;103:981.
58. Fitzpatrick KE, Hinshaw K, Kurinczuk JJ *et al*. Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol* 2014;123:618–27.
59. Martin JN Jr, Rose CH, Briery CM. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:914.
60. Sibai BM, Ramadan MK, Usta I *et al*. Maternal morbidity and mortality in 442 pregnancies with hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP syndrome). *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1000–6.
61. Krueger KJ, Hoffman BJ, Lee WM. Hepatic infarction associated with eclampsia. *Am J Gastroenterol* 1990;85:588.
62. Alsulyman OM, Castro MA, Zuckerman E *et al*. Preeclampsia and liver infarction in early pregnancy associated with the antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol* 1996;88:644.
63. Grand'Maison S, Sauvè N, Weber F *et al*. Hepatic rupture in hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome. *Obstet Gynecol* 2012; 119:617.
64. Zarrinpar A, Farmer DG, Ghobrial RM *et al*. Liver transplantation for HELLP syndrome. *Am Surg* 2007;73:1013.
65. Martin JN Jr, Owens MY, Keiser SD *et al*. Standardized Mtsststpt Protocol treatment of 190 patients with HELLP syndrome: slowing disease progression and preventing new major maternal morbidity. *Hypertens Pregnancy* 2012;31:79–90.
66. Woudstra DM, Chandra S, Hofmeyr GJ *et al*. Corticosteroids for HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets) syndrome in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2010, CD008148.
67. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood* 2013;121:38–47.
68. Knight M, Nelson-Piercy C, Kurinczuk JJ *et al*. UK Obstetric Surveillance System. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK. *Gut* 2008;57:951–6.
69. Ockner SA, Brunt EM, Cohn SM *et al*. Fulminant hepatic failure caused by acute fatty liver of pregnancy treated by orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1990;11:59–64.
70. Riely CA. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Liver Dis* 1987;7:47.
71. Moldenhauer JS, O'Brien JM, Barton JR *et al*. Acute fatty liver of pregnancy associated with pancreatitis: a life-threatening complication. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:502.
72. Ch'ng CL, Morgan M, Hainsworth I *et al*. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. *Gut* 2002;51:876–80.
73. Goel A, Ramakrishna B, Zachariah U *et al*. How accurate are the Swansea criteria to diagnose acute fatty liver of pregnancy in predicting hepatic microvesicular steatosis? *Gut* 2011;60:138–9.
74. Treem WR, Shoup ME, Hale DE *et al*. Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, and long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2293.
75. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P *et al*. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999;340:1723.
76. Speikerkoetter U. Mitochondrial fatty acid oxidation disorders: clinical presentation of long-chain fatty acid oxidation defects before and after newborn screening. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:527–32.
77. Ibdah JA, Dasouki MJ, Strauss AW. Long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency: variable expressivity of maternal illness during pregnancy and unusual presentation with infantile cholestasis and hypocalcaemia. *J Inherit Metab Dis* 1999;22:811–4.
78. Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y *et al*. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. *Gastroenterology* 2006;130:1129–34.
79. Watson JC, Fleming DW, Borella AJ *et al*. Vertical transmission of hepatitis A resulting in an outbreak in a neonatal intensive care unit. *J Infect Dis* 1993;167:567–7.
80. Urganci N, Arapoglu M, Akytildiz B *et al*. Neonatal cholestasis resulting from vertical transmission of hepatitis A infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:381–2.
81. CDC. MMWR. 2008;39:1–26. Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/>; accessed on 1 February 2015.
82. Labrique AB, Sikder SS, Krain LJ *et al*. Hepatitis E, a vaccine-preventable cause of maternal deaths. *Emerg Infect Dis* 2012;18:1401–4.
83. Patra S, Kumar A, Trivedi SS *et al*. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Ann Intern Med* 2007;147:28–33.
84. Kuniholm MH, Purcell RH, McQuillan GM *et al*. Epidemiology of hepatitis E virus in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *J Infect Dis* 2009;200:48–56.
85. Renou C, Gobert V, Locher C *et al*. Prospective study of Hepatitis E Virus infection among pregnant women in France. *Virology* 2014;11:68.
86. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ *et al*. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA* 2006;296:964–73.
87. Norvell JP, Blet AT, Jovanovic BD *et al*. Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases. *Liver Transpl* 2008;14:1428–34.
88. Levitsky J, Duddempudi AT, Lakeman FD *et al*. Detection and diagnosis of herpes simplex virus infection in adults with acute liver failure. *Liver Transpl* 2008;14:1498–504.
89. Beersma MF, Verjans GM, Metselaar HJ *et al*. Quantification of viral DNA and liver enzymes in plasma improves early diagnosis and management of herpes simplex virus hepatitis. *J Viral Hepat* 2011;18:e160–6.
90. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No. 82 June 2007. Management of herpes in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007;109:1489–98.
91. Sheffield JS, Holler LM, Hill JB *et al*. Acyclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003;102:1396–403.



92. Andrews EB, Yankaskas BC, Cordero JF *et al*. Acyclovir in pregnancy registry: six years' experience. The Acyclovir in Pregnancy Registry Advisory Committee. *Obstet Gynecol* 1992;79:7–13.
93. Stone KM, Rettif-Eldridge R, White AD *et al*. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984–1999. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2004;70:201–7.
94. Navaneethan U, Lancaster E, Venkatesh PG *et al*. Herpes simplex virus hepatitis—it's high time we consider empiric treatment. *J Gastrointestn Liver Dis* 2011;20:93–6.
95. Glorioso DV, Molloy PJ, Van Thiel DH *et al*. Successful empiric treatment of HSV hepatitis in pregnancy. Case report and review of the literature. *Dig Dis Sci* 1996;41:1273–5.
96. Fontana RJ. Should aciclovir be given to all patients presenting with acute liver failure of unknown etiology? *Nat Clin Pract Gastro Hep* 2008;5:298–9.
97. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ *et al*. The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. *Proc Biol Sci* 1993;253:197–201.
98. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR *et al*. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. *Clin J Gastroenterol Hepatol* 2012;10:452–9.
99. Stevens CE, Beasley RP, Tsai J *et al*. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med* 1975;292:771–4.
100. Ngui SL, O'Connell S, Eglin RP *et al*. Low detection rate and maternal provenance of hepatitis B virus S gene mutants in cases of failed postnatal immunoprophylaxis in England and Wales. *J Infect Dis* 1997;176:1360–5.
101. Burk RD, Hwang LY, Ho GY *et al*. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis* 1994;170:1418–23.
102. Wiseman E, Fraser MA, Holden S *et al*. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *MJA* 2009;195:489–92.
103. Han G-R, Cao M-K, Zhao W *et al*. A prospective and open label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Hepatology* 2011;55:1215–21.
104. Zou H, Chen Y, Duan Z *et al*. A retrospective study for clinical outcome of caesarean section on perinatal transmission of hepatitis B virus in infants born to HBeAg positive mothers with chronic hepatitis. *J Viral Hepatitis* 2012;18:e18–25.
105. Hu Y, Chen J, Wen J *et al*. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:119.
106. Lee SD, Lo KJ, Tsai YT *et al*. Role of caesarean section in prevention of mother-infant transmission of hepatitis B. *Lancet* 1988;2:833–4.
107. Hu Y, Chen J, Wen J *et al*. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013;13:119.
108. Pan CQ, Zou H-B, Chen Y *et al*. Cesarean section reduces perinatal transmission of HBV infection from hepatitis B surface antigen-positive women to their infants. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1349–55.
109. Pan CQ, Han GR, Jiang HX *et al*. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:520–6.
110. Greenup AJ, Tan PK, Nguyen V *et al*. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus. *J Hepatol* 2014;61:502–7.
111. Benboud S, Pruvost A, Coffie PA *et al*. Concentrations of tenofovir and emtricitabine in breastmilk of HIV-1 infected women in Abidjan, Cote d'Ivoire, in the ANRS 12109 TEMAA Study, Step 2. *Antimicrob Agents Chemo* 2011;vol.55:1315–7.
112. CDC. Hepatitis C FAQs for Health Professionals. Available at <http://www.cdc.gov/hepatitis/HCV/HCVfaq.htm> (accessed on 10 June 2014).
113. Pergam SA, Wang CC, Gardella CM *et al*. Pregnancy complications associated with hepatitis C: data from a 2003–2005 Washington state birth cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:38.
114. Reddick KL, Jhaveri R, Gandhi M *et al*. Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis. *J Viral Hepat* 2011;18:e394–8.
115. Fontaine H, Nalpas B, Carnot F *et al*. Effect of pregnancy on chronic hepatitis C: a case-control study. *Lancet* 2000;356:1328–9.
116. Paternoster DM, Santarossa C, Grella P *et al*. Viral load in HCV RNA-positive pregnant women viral load in HCV RNA-positive pregnant women. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2751–4.
117. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Natman OV *et al*. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med* 1999;341:556–62.
118. Ugbebor O, Aightrior M, Osazuwa F *et al*. The prevalence of hepatitis B and C viral infections among pregnant women. *N Am J Med Sci* 2011; 3:238–41.
119. Moyer VA. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for hepatitis C virus infection in adults: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2013;159:349–57.
120. AASLD; IDSA; IAS-USA. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Available at: <http://www.hcvguidelines.org> (accessed on 12 January 2015).
121. Cottrell EB, Chou R, Wasson N *et al*. Reducing risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;158:109–13.
122. McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, CD005546.
123. Westbrook RH, Yeoman AD, Krtese S *et al*. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012;38:239–44.
124. Schramm C, Herkel J, Beuers U *et al*. Pregnancy in autoimmune hepatitis: outcome and risk factors. *Am J Gastroenterol* 2006;101:556–60.
125. Werner M. Autoimmune hepatitis among fertile women: strategies during pregnancy and breastfeeding? *Scand J Gastroenterol* 2007;42: 986–91.
126. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD *et al*. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2010;51:2193–213.
127. Lamers MM, van Otjen MG, Pronk M *et al*. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010;53:191–8.
128. Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ* 2011;183:796–804.
129. Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;36:479–97.
130. Westbrook RH, Yeoman AD, Krtese S *et al*. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012;38:239–44.
131. Terrabuto DR, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FJ *et al*. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:350–6.
132. Efe C, Ozaslan E, Purnak T. Outcome of pregnancy in patients with autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome: a report of two cases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35:687–9.
133. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG *et al*. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001;48:97–102.
134. Powell EE, Molloy D. Successful *in vitro* fertilization and pregnancy in a patient with autoimmune chronic active hepatitis and cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:233–5.
135. Lee MG, Hanchard B, Donaldson EK *et al*. Pregnancy in chronic active hepatitis with cirrhosis. *J Trop Med Hyg* 1987;90:245–8.
136. Steven MM, Buckley JD, Mackay IR. Pregnancy in chronic active hepatitis. *Q J Med* 1979;48:519–31.
137. Akbari M, Shah S, Velayos FS *et al*. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19: 15–22.
138. Cleary BJ, Källén B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:647–54.
139. Østensen M, Förger F. How safe are anti-rheumatic drugs during pregnancy? *Curr Opin Pharmacol* 2013;13:470–5.
140. Casanova MJ, Chaparro M, Doménech E *et al*. Safety of thiopurines and anti-TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:433–40.
141. Hutson JR, Matlow JN, Moretti ME *et al*. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2013;33:1–8.
142. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF *et al*. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2011;60:198–203.
143. Whelton MJ, Sherlock S. Pregnancy in patients with hepatic cirrhosis. Management and outcome. *Lancet* 1968;2:995–9.
144. Trivedi PJ, Kumagi T, Al-Harthy N *et al*. Good maternal and fetal outcomes for pregnant women with primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1179–85.
145. Goh SK, Gull SE, Alexander GJ. Pregnancy in primary biliary cirrhosis complicated by portal hypertension: report of a case and review of the literature. *BJOG* 2001;108:760–2.



146. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R *et al*. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291–308.
147. Efe C, Kahramanoglu-Aksoy E, Yilmaz B *et al*. Pregnancy in women with primary biliary cirrhosis. *Autoimmun Rev* 2014;13:931–5.
148. Rudi J, Schöng T, Stremmel W. Therapy with ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis in pregnancy. *Z Gastroenterol* 1996;34:188–91.
149. Carey EJ, White P. Ursodeoxycholic acid for intrahepatic cholestasis of pregnancy: good for the mother, not bad for the baby. *Evid Based Med* 2013;18:e55.
150. Vitek L, Zelenkova M, Brúha R. Safe use of ursodeoxycholic acid in a breast-feeding patient with primary biliary cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2010;42:911–2.
151. Sinha S, Taly AB, Prashanth LK *et al*. Successful pregnancies and abortions in symptomatic and asymptomatic Wilson's disease. *J Neurol Sci* 2004;217:37–40.
152. Malik A, Khawaja A, Sheikh L. Wilson's disease in pregnancy: case series and review of literature. *BMC Res Notes* 2013;6:421.
153. Sternlieb I. Wilson's disease and pregnancy. *Hepatology* 2000;31:531–2.
154. Wiggelinkhuizen M, Tilanus ME, Bollen CW *et al*. Systematic review: clinical efficacy of chelator agents and zinc in the initial treatment of Wilson disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:947–58.
155. Roberts EA, Schilsky ML. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology* 2008;47:2089–111.
156. Masciullo M, Modoni A, Bianchi ML *et al*. Positive outcome in a patient with Wilson's disease treated with reduced zinc dosage in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;159:237–8.
157. Brewer GJ, Johnson VD, Dick RD *et al*. Treatment of Wilson's disease with zinc. XVII: treatment during pregnancy. *Hepatology* 2000;31:364–70.
158. Hartard C, Kunze K. Pregnancy in a patient with Wilson's disease treated with D-penicillamine and zinc sulfate. A case report and review of the literature. *Eur Neurol* 1994;34:337–40.
159. Hanukoglu A, Curtel B, Berkowitz D *et al*. Hypothyroidism and dys-hormonogenesis induced by D-penicillamine in children with Wilson's disease and healthy infants born to a mother with Wilson's disease. *J Pediatr* 2008;153:864–6.
160. Pinter R, Hogge WA, McPherson E. Infant with severe penicillamine embryopathy born to a woman with Wilson disease. *Am J Med Genet A* 2004;128A:294–8.
161. Yazal M, Aydogdu S, Ozgenç F *et al*. Transient fetal myelosuppressive effect of D-penicillamine when used in pregnancy. *Minerva Pediatr* 2003;55:625–8.
162. Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E *et al*. Prenatal exposure to penicillamine and oral clefts: case report. *Am J Med Genet* 1998;76:274–5.
163. Russell MA, Craig SD. Cirrhosis and portal hypertension in pregnancy. *Sem Perinatol* 1998;22:156–65.
164. Pajor A, Lehoczyk D. Pregnancy in liver cirrhosis. Assessment of maternal and fetal risks in eleven patients and review of the management. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38:45–50.
165. Shaheen AA, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. *Liver Int* 2010;30:275–83.
166. Rasheed SM, Abdel Monem AM, Abd Ellah AH *et al*. Prognosis and determinants of pregnancy outcome among patients with post-hepatitis liver cirrhosis. *Int J Gynaecol Obstet* 2013;121:247–51.
167. Pajor A, Lehoczyk D. Pregnancy and extrahepatic portal hypertension. Review and report on the management. *Gynecol Obstet Invest* 1990;30:193–7.
168. Britton RC. Pregnancy and esophageal varices. *Am J Surg* 1982;143:421–5.
169. Sandhu BS, Sanyal AJ. Pregnancy and liver disease. *Gastro Clin North Am* 2003;32:407–36.
170. Chaudhuri K, Tan EK, Biswas A. Successful pregnancy in a woman with liver cirrhosis complicated by recurrent variceal bleeding. *J Obstet Gynaecol* 2012;32:490–1.
171. Lodato F, Cappelli A, Montagnani M *et al*. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a case report of rescue management of unrestrainable variceal bleeding in a pregnant woman. *Dig Liver Dis* 2008;40:387–90.
172. Fatr J, Klein AS, Feng T *et al*. Intrapartum orthotopic liver transplantation with successful outcome of pregnancy. *Transplantation* 1990;50:534–5.
173. Friedel D, Stavropoulos S, Iqbal S *et al*. Gastrointestinal endoscopy in the pregnant woman. *World J Gastrointest Endosc* 2014;6:156–67.
174. Ghidirim G, Mishin I, Dolgiti A *et al*. Prophylactic endoscopic band ligation of esophageal varices during pregnancy. *J Gastrointest Liver Dis* 2008;17:236–7.
175. Zeeman GG, Moise KJ Jr. Prophylactic banding of severe esophageal varices associated with liver cirrhosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;94:842.
176. Starkel P, Horsmans Y, Geubel A. Endoscopic band ligation: a safe technique to control bleeding esophageal varices in pregnancy. *Gastrointest Endosc* 1998;48:212–4.
177. Schwethelm B, Margolis LH, Miller C *et al*. Risk status and pregnancy outcome among medical recipients. *Am J Prev Med* 1989;5:157–63.
178. Heriot JA, Steven CM, Sattin RS. Elective forceps delivery and extradural anaesthesia in a primigravida with portal hypertension and oesophageal varices. *Br J Anaesth* 1996;76:325–7.
179. Cundy TF, O'Grady JG, Williams R. Recovery of menstruation and pregnancy after liver transplantation. *Gut* 1990;31:337–8.
180. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT *et al*. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:1592–9.
181. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM *et al*. Pregnancy outcomes of liver transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18:621–9.
182. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ *et al*. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2005, 69–83.
183. Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD *et al*. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006;12:1138–43.
184. Dei Malatesta MF, Rossetti M, Rocca B *et al*. Pregnancy after liver transplantation: report of 8 new cases and review of the literature. *Transpl Immunol* 2006;15:297–302.
185. Nagy S, Bush MC, Berkowitz R *et al*. Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet Gynecol* 2003;102:121–8.
186. Bar OzB, Hackman R, Einarson T *et al*. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71:1051–5.
187. Paziana K, Del Monaco M, Cardonick E *et al*. Cyclosporin use during pregnancy. *Drug Saf* 2013;36:279–94.
188. Grimer M. Caring for Australians with Renal Impairment (CARI). The CARI guidelines. Calcineurin inhibitors in renal transplantation: pregnancy, lactation and calcineurin inhibitors. *Nephrology* 2007;12:S98–105.
189. Ducarme G, Théron-Gérard L, Duvoux C *et al*. Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;133:249–50.
190. Jain AB, Reyes J, Marcos A *et al*. Pregnancy after liver transplantation with tacrolimus immunosuppression: a single center's experience update at 13 years. *Transplantation* 2003;76:827–32.
191. Kalnz A, Harabacz J, Cowlrick IS *et al*. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation* 2000;70:1718–21.
192. Rayes N, Neuhaus R, David M *et al*. Pregnancies following liver transplantation—how safe are they? A report of 19 cases under cyclosporine A and tacrolimus. *Clin Transplant* 1998;12:396–400.
193. Margolis HR, Gomez-Lobo V, Vets JH *et al*. Successful maternal and fetal outcome in a kidney transplant patient with everolimus exposure throughout pregnancy: a case report. *Transplant Proc* 2014;46:281–3.
194. Carta P, Carotti L, Zanazzi M. Pregnancy in a kidney transplant patient treated with everolimus. *Am J Kidney Dis* 2012;60:329.
195. Veroux M, Corona D, Veroux P. Pregnancy under everolimus-based immunosuppression. *Transpl Int* 2011;24:e115–7.
196. Guardia O, Rial Mdel C, Casaded D. Pregnancy under strolimus-based immunosuppression. *Transplantation* 2006;81:636.
197. Kim M, Rostas S, Gabardi S. Mycophenolate fetal toxicity and risk evaluation and mitigation strategies. *Am J Transplant* 2013;13:1383–9.
198. Lin AE, Singh KE, Strauss A *et al*. An additional patient with mycophenolate mofetil embryopathy: cardiac and facial analyses. *Am J Med Genet A* 2011;155A:748–56.
199. Klieger-Grossmann C, Chittayat D, Lavigne S *et al*. Prenatal exposure to mycophenolate mofetil: an updated estimate. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:794–7.
200. Merlob P, Stahl B, Klingler G. Tetrad of the possible mycophenolate mofetil embryopathy: a review. *Reprod Toxicol* 2009;28:105–8.
201. Moretti ME, Lee A, Ito S. Which drugs are contraindicated during breastfeeding? Practice guidelines. *Can Fam Physician* 2000;46:1753–7.
202. Zheng S, Easterling TR, Hays K *et al*. Tacrolimus placental transfer at delivery and neonatal exposure through breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:988–96.
203. Armenti VT, Moritz MJ, Davison JM. Breastfeeding and tacrolimus: is it a reasonable approach? *Expert Rev Clin Immunol* 2013;9:623–6.
204. Bramham K, Chusney G, Lee J *et al*. Breastfeeding and tacrolimus: serial monitoring in breast-fed and bottle-fed infants. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:563–7.
205. Gouraud A, Bernard N, Millaret A *et al*. Follow-up of tacrolimus breastfed babies. *Transplantation* 2012;94:e38–40.
206. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW *et al*. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation* 2003;75:2144–6.
207. Osadchy A, Koren G. Cyclosporine and lactation: when the mother is willing to breastfeed. *The Drug Monitor* 2011;33:147–8.
208. Munoz-Flores-Thiagarajan KD, Easterling T, Davis C *et al*. Breastfeeding by a cyclosporine-treated mother. *Obstet Gynecol* 2001;97:816–8.

