

Tadeusz Wojciech Łapiński, Tomasz Szulżyk, Robert Flisiak

## ZAKAŻENIE WIRUSEM ZAPALENIA WĄTROBY TYPU B A CIAŻA

### HBV INFECTION AND PREGNANCY

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii  
Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

#### STRESZCZENIE

Diagnostyka zakażenia HBV wśród ciężarnych jest niezbędna w związku z ochroną dziecka przed zakażeniem tym wirusem, jak również dalszą diagnostyką i terapią matki. Zakażenie HBV może wpływać na zwiększoną częstość porodów przedterminowych, mniejszą punktację w skali Apgar noworodków, jak też większe ryzyko wystąpienia cukrzycy lub krwotoków przedporodowych u ciężarnych. Z drugiej strony, wzrost stężenia nadnerczowych kortykosteroidów i estrogenów u ciężarnych może wpływać na wzrost wirēmii HBV. Ryzyko zakażenia płodu w łonie matki jest minimalne, wzrasta w trakcie porodu drogami naturalnymi, szczególnie u matek z wysoką wirēmią i z obecnym antygenem HBe. W celu ochrony płodu przed zakażeniem zalecane jest rozwiązanie przez cięcie cesarskie oraz bezpośrednia profilaktyka czynno-bierna po porodzie.

Żaden z leków przeciwwirusowych stosowanych w terapii HBV nie jest dopuszczony przez FDA do stosowania u ciężarnych. Jednak dane o niektórych z tych leków stosowanych w przeszłości u kobiet zakażonych HIV i HBV, które w trakcie leczenia zaszły w ciążę, wykazały częstość występowania wad wrodzonych u noworodków na poziomie zbliżonym do notowanego w populacji ogólnej noworodków w Polsce. Zajście w ciążę kobiet z wysoką wirēmią HBV i zaawansowaną chorobą wątroby powinno być poprzedzone, o ile to możliwe, leczeniem przeciwwirusowym, ze względu na zwiększoną liczbę powikłań. Kobiety z niską wirēmią i nieznacznym uszkodzeniem wątroby, mogą być leczone po porodzie, ale właściwa profilaktyka zakażenia HBV u noworodka powinna zostać wdrożona bezpośrednio po porodzie.

**Słowa kluczowe:** zakażenie HBV, ciąża, poród

#### ABSTRACT

Diagnosis of HBV infection among pregnant women is necessary for the child protection against infection with this virus as well as further diagnosis and therapy of the mother. HBV infection may affect the increased incidence of early deliveries, lower Apgar scores in newborns as well as a greater risk of developing diabetes or antenatal haemorrhage in pregnancy. On the other hand, increased concentrations of adrenal corticosteroids and estrogens during pregnancy may be responsible for increase of HBV viral load. The risk of infection to the unborn fetus is minimal, but it increases when childbirth is carried in the natural way. The risk is particularly high among mothers with high viral load and present HBe antigen. In order to protect the fetus from infection it is recommended to complete pregnancy by cesarean section, and additionally provide active-passive prophylaxis immediately after childbirth.

None of the antiviral drugs used in the treatment of HBV is authorized by the FDA for use in pregnant women. However, data collected on some of these drugs administered in the past to HIV and HBV-infected females which during pregnancy became pregnant, demonstrated frequency of congenital defects on the level similar to general population of newborns in Poland. Concluding, pregnancy in females with high HBV viral load and advanced liver disease should be preceded if possible by an antiviral treatment, because of the high rate of complications. Women with low viral load and slight liver damage, can be treated after birth, but appropriate newborn prophylaxis against HBV infection should be provided immediately.

**Key words:** HBV infection, pregnancy, childbirth

#### WSTĘP

Współczynnik dzietności, czyli liczba dzieci przypadająca na kobietę w wieku prokreacyjnym, wynosi w Polsce 1,3. W wielu krajach współczynnik ten jest wyższy, jednak aby liczba ludności w Europie nie malała,

powinien przekraczać 2,1. Wzrost współczynnika dzietności w Polsce wydaje się jak najbardziej pożądany, ale równie pożądana jest profilaktyka prozdrowotna noworodków. Jednym z zagrożeń populacji europejskiej, w tym polskiej jest przewlekłe zakażenie HBV. Częstość tego zakażenia w różnych krajach europejskich waha się

od 2 do 7% całej populacji, a w odniesieniu do kobiet w ciąży od 0,6 do 1,0% (1). Częstość zakażeń HBV wśród Europejki jest wysoka, ale znacznie niższa od 6% występowania tego zakażenia wśród kobiet ciężarnych w Azji. Diagnostyka zakażenia HBV u ciężarnych jest niezbędna w celu ochrony noworodka przed zakażeniem tym wirusem od matki, a ponadto motywuje matkę do pogłębienia kontroli swojego stanu zdrowia. W wielu krajach badania określające obecność serologicznych markerów zakażenia HBV wśród ciężarnych są obowiązkowe. W Polsce, nie wszystkie ciężarne poddają się tej procedurze.

## ANTYKONCEPCJA HORMONALNA

Większość młodych małżeństw planuje ciążę. Istotną rolę w planowaniu ciąży przez młode małżeństwa odgrywa stosowanie środków antykoncepcyjnych. Jedną z najczęściej praktykowanych metod jest antykoncepcja z użyciem środków hormonalnych. Badania *Di Martino* i wsp. prowadzone wśród chorych przewlekle zakażonych HCV i przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne, wykazały ich korzystny wpływ na czynnościowe funkcje hepatocytów jak i zahamowanie włóknienia w wątrobie (2). *Wang* i wsp., nie obserwowali żadnych zaburzeń metabolicznych hepatocytów, jak i wpływu hormonalnych środków antykoncepcyjnych na dynamikę zakażenia HBV (3). Wydaje się, że hormonalna antykoncepcja wśród kobiet zakażonych HBV nie ma znaczenia w odniesieniu do aktywności zapalnej, jak i procesów włóknienia wątroby (4). Składnikami hormonalnych leków antykoncepcyjnych są estrogeny i gestageny. Hiperestrogenizm i hiperprogestagenizm mogą jednak prowadzić do cholestazy wewnątrzwątrobowej ze współistniejącą żółtaczką i toksycznym uszkodzeniem hepatocytów. Hiperestrogenizm wiąże się z magazynowaniem estrogenów i progestagenów w hepatocytach, z następczym zmniejszeniem ich wydalania z żółcią. Sytuacja taka może sprzyjać wystąpieniu hiperplazji hepatocytów i powstawaniu nowotworów wątroby (5). Jednak w analizie *Maheshwari* i wsp. nie potwierdzono wpływu antykoncepcji hormonalnej na częstość występowania raka pierwotnego wątroby wśród kobiet, co prawdopodobnie wynika z niskich dawek tych hormonów stosowanych we współczesnych środkach antykoncepcyjnych (6).

## WPŁYW ZAKAŻENIA HBV NA CIĄŻĘ I CIĄŻY NA ZAKAŻENIE HBV

Dotychczasowe obserwacje nie wykazały istotnego wpływu ostrego zakażenia wirusem typu B na przebieg ciąży. Nie odnotowano zwiększonej umieralności

niemowląt w tej grupie matek oraz nie obserwowano teratogennego działania HBV na płód. Zgłaszane były jedynie przypadki mniejszej masy urodzeniowej noworodków i porody przed terminem. Wystąpienie ostrego zapalenia wątroby typu B na początku ciąży wiąże się z 10% ryzykiem przeniesienia zakażenia na płód. Ryzyko zakażenia płodu wzrasta w przypadku wystąpienia ostrego zapalenia wątroby typu B w 3 trymestrze ciąży (1).

Badania *Wong* i wsp. nie wykazały negatywnego wpływu przewlekłego zakażenia HBV na przebieg ciąży (7). Jednak *Tse* i wsp. w badaniach przeprowadzonych wśród ciężarnych przewlekle zakażonych HBV opisują przypadki zwiększonego odsetka przedterminowych porodów, mniejszą punktację w skali Apgar noworodków, większe ryzyko wystąpienia cukrzycy ciężarnych, czy też krwotoków przedporodowych. Występowanie tych powikłań związane jest z wysokim stężeniem cytokin prozapalnych, IL-2, IL-6, IL-10, czynnika zahamowania migracji makrofagów oraz TNF- $\alpha$  wśród ciężarnych zakażonych HBV (8).

W czasie ciąży dochodzi do licznych zmian hormonalnych w organizmie kobiety, co może mieć wpływ na przebieg zakażenia HBV. Zwiększa się poziom nadnerczowych kortykosteroidów i estrogenów (1). Kortykosteroidy powodują wzrost wirerii, poprzez oddziaływanie na znajdujący się w genomie HBV receptor glikokortykoidowy (9). Estradiol zmniejsza replikację wirusa na drodze pobudzenia limfocytów do produkcji IFN- $\gamma$  działającego supresyjnie na wirusy (10). U większości ciężarnych zakażonych HBV z nieobecny antygenem HBeAg wiremia jest stabilna. Jednak u części tych chorych, w późnym okresie ciąży i w okresie poporodowym obserwuje się wzrost stężenia HBV-DNA i aktywności ALT (11). W pierwszych miesiącach po porodzie, u 12% do 17% kobiet zakażonych HBV z obecnym antygenem HBeAg może dochodzić do serokonwersji w układzie HBe/anty HBe. W grupie tych kobiet występuje spadek wirerii HBV do wartości poniżej dolnej granicy czułości metody (< 0.04 ng/ml wg autorów). Sytuacje takie często są poprzedzone wzrostem aktywności ALT. Związane jest to najprawdopodobniej z gwałtownym obniżeniem stężenia glikokortykosteroidów po porodzie (1). Stan taki dotyczy głównie ciężarnych z niskim wyjściowym mianem HBeAg i niską wiremią w okresie przedporodowym (12). Estrogen jest silnym endogennym antyoksydantem, który hamuje włóknienie wątroby, osłabia potencjał wrażliwości na czynniki transkrypcji, apoptozę hepatocytów oraz aktywację komórek gwiazdzystych przez inhibicję reaktywnych czynników oksydacyjnych. Ponadto, to obecność wysokiego stężenia estrogenów powoduje rzadsze występowanie raka pierwotnego wątroby wśród kobiet w porównaniu do mężczyzn oraz kobiet po menopauzie (10).

Zwiększone stężenie estrogenów oraz gestagenów w czasie ciąży może jednak stymulować powstawanie zmian naczyniowych, guzów wątroby, w tym raka pierwotnego wątroby (1).

Sporadycznie, w okresie okołoporodowym obserwowano występowanie przypadków gwałtownej niewydolności wątroby związanej z zakażeniem HBV. Wśród tej grupy chorych dochodziło do wystąpienia zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), encefalopatii wątrobowej, zespołu wątrobowo-nerkowego, obrzęku mózgu oraz częstych zakażeń dróg żółciowych (13). Badania przeprowadzone w ostatnich latach wykazały, że zastosowanie lamiwudyny od 3 trymestru ciąży, jako leku zmniejszającego prawdopodobieństwo zakażenia HBV noworodka, nie zmniejsza u ciężarnych ryzyka wystąpienia niewydolności wątroby (14).

## DROGI ZAKAŻENIA NOWORODKA

Prawdopodobieństwo zakażenia HBV płodu w łonie matki jest minimalne. Badania płynu owodniowego ciężarnych zakażonych HBV wykazały wprawdzie obecność antygeny HBsAg u 32%, ale w żadnym przypadku nie stwierdzono obecności HBV-DNA (15). Wyniki tych badań potwierdzają niewielkie ryzyko zakażenia płodu w okresie przedporodowym.

**Poród drogą naturalną.** Największe, 70-90% procentowe ryzyko zakażenia noworodka występuje w czasie porodu drogą naturalną. To właśnie w tym okresie dochodzi do kontaktu krwi matki z uszkodzonym podczas przechodzenia przez kanał rodny naskórkiem noworodka. Do zakażenia noworodka HBV dochodzi najczęściej u ciężarnych z obecnym antygenem HBeAg i wiremią HBV powyżej  $10^8$  kopii/ml. Zmniejszenie ryzyka zakażenia noworodka podczas porodu związane jest z zastosowaniem cięcia cesarskiego, chociaż prawidłowo przeprowadzona profilaktyka poekspozycyjna noworodka urodzonego drogami natury jest wysoce skuteczna. W wielu krajach, zdecydowana większość porodów z zastosowaniem cięcia cesarskiego, przeprowadzana jest w przypadku zagrożeń zdrowotnych matki lub płodu, w tym w celu uniknięcia zakażeń HBV. W Polsce, cięcia cesarskie wykonuje się u około 20% rodzących, w zdecydowanej jednak większości „na prośbę” chorej, rzadziej z powodów zdrowotnych. Statystyki dotyczące porodów drogą naturalną kobiet zakażonych HBV nie są w Polsce przeprowadzane.

Bezpośrednio po porodzie, noworodek urodzony przez matkę zakażoną HBV powinien otrzymać jednocześnie, ale w różne miejsca, profilaktykę bierną i czynną, swoistą surowicę przeciwko HBV - HBIg i szczepionkę przeciwko HBV. W późniejszym czasie kontynuuje się cykl szczepień w schemacie 0-1-2-12

mies. lub 0-1-6 mies. Takie postępowanie zabezpiecza noworodka w ponad 95% przed zakażeniem HBV (16).

**Karmienie piersią.** Obecność HBV-DNA w mleku kobiet karmiących stwierdza się u 43% zakażonych HBV. Jednak wiremia w mleku jest niewielka. Koreluje ona z wiremią w krwi obwodowej oraz obecnością antygeny HBeAg (17). Małe stężenie wirusa w mleku nie stanowi zagrożenia dla noworodka, a szczególnie w sytuacji prawidłowo przeprowadzonej profilaktyki poporodowej. Amerykańskie Towarzystwo Pediatryczne nie widzi przeszkód w karmieniu dzieci piersią przez matki zakażone HBV (1). Zdarzające się wśród kobiet karmiących pęknięcia brodawek piersiowych są czynnikiem ryzyka zakażenia noworodka wirusem hepatitis B. Związane jest to z dużym stężeniem wirusa HBV w płynie wysiękowym występującym w pękniętej skórze brodawki piersiowej. W celu zmniejszenia ryzyka transmisji HBV tą drogą zaleca się używania przez kobiety karmiące specjalnych kapturków osłaniających zmiany pourazowe w obrębie gruczołów piersiowych.

## LECZENIE PRZECIWWIRUSOWE Kobiet CIEŻARNYCH

Zahamowanie replikacji HBV wśród kobiet ciężarnych jest istotne nie tylko dla ciężarnej, ale również dla płodu. Działanie takie zmniejsza niebezpieczeństwo zakażenia płodu wirusem. Leki przeciwwirusowe, które mogłyby być zastosowane ciężarnym zakażonym HBV, powinny cechować się udokumentowanym bezpieczeństwem wobec płodu i matki, wysoką aktywnością przeciwwirusową, małym prawdopodobieństwem powstania mutantów, a ponadto brakiem kumulowania się w organizmie. Amerykańska Agencja do spraw Żywności i Leków (FDA) dopuszcza do stosowania u kobiet ciężarnych tylko te leki, które przeszły kontrolowane badania wśród ciężarnych i nie wykazano ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Są to leki zaliczane do kategorii A. Aktualnie żaden z leków przeciwwirusowych, stosowanych w leczeniu chorych zakażonych HBV nie spełnia tego kryterium (tabela I), (18, 19).

W Polsce, częstość występowania wad wrodzonych wśród ogólnej populacji noworodków waha się od 1,5 do 4% (20). Wyniki badań przeprowadzone wśród pacjentek zakażonych HIV i HBV, będących w ciąży i otrzymujących leki przeciwwirusowe, jak również zgromadzone przypadki kazuistyczne przypadkowego zastosowania leków przeciwwirusowych u ciężarnych zakażonych HBV, wskazują na występowanie wad wrodzonych u 1,5 do 2,9% noworodków (tabela II), (19). Badania te nie upoważniają jednak do świadomego zastosowania leków przeciwwirusowych bez ich wcześniejszej, odpowiedniej rejestracji. Zgodnie z



aktualnymi rekomendacjami Polskiej Grupy Ekspertów HBV w bardzo wyjątkowych sytuacjach można zastosować leki zakwalifikowane przez FDA do kategorii B lub C, jeżeli korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Jednak decyzja taka powinna zostać podjęta po przedyskutowaniu jej z ciężarną i skonsultowaniu z położnikiem.

Tabela I. Kategoryzacja leków przeciwwirusowych stosowanych w leczeniu przewlekłych zapaleń wątroby typu B, w odniesieniu do ciężarnych (18)

Table I. Pregnancy classification of antiviral therapy (18)

lek	Kategoria FDA
Lamiwudyna	C
Adefowir	C
Entecawir	C
IFN- $\alpha$	C
PEG-IFN- $\alpha$	C
Telbivudyna	B
Tenofowir	B

Tabela II. Występowanie wad wrodzonych wśród dzieci urodzonych przez kobiety zakażone HBV, stosujące w czasie ciąży lamivudynę lub tenofovir (19)

Table II. Rates of congenital abnormalities of HBV-infected women who used tenofovir and lamivudine during pregnancy (19)

lek	pierwszy trymestr ciąży		drugi, trzeci trymestr ciąży	
	wady wrodzone/urodzenia	procent (%)	wady wrodzone/urodzenia	procent (%)
Lamivudyna	91/3089	2.9	121/4631	2.6
Tenofovir	14/606	2.3	5/336	1.5

\* - Częstość występowania wad wrodzonych wśród noworodków populacji polskiej waha się od 1.5 do 4% (20).

## ZALECENIA DOTYCZĄCE POSTĘPOWANIA PRZEZ KOBIETY ZAKAŻONE HBV CHCĄCE ZAJŚĆ W CIĄŻĘ

Uważa się, że kobiety z niewielkim uszkodzeniem wątroby oraz niską, poniżej  $10^6$  kopii/ml wiręmią, powinny być leczone przeciwwirusowo po porodzie. Kobiety z uszkodzeniem wątroby średniego stopnia, bez rozpoznanej marskości wątroby, z wiręmią powyżej  $10^8$  kopii/ml, powinny być leczone przed zajściem w ciążę. Dobra odpowiedź na terapię może uzasadnić przerwanie leczenia i realizowanie przez kobietę planów dotyczących ciąży (18, 21). Terapia przeciwwirusowa przed ciążą może być prowadzona przy użyciu interferonów, a szczególnie interferonu pegylowanego lub analogów nukleozy(ty)dowych. Analogi nukleozydowe użyte w terapii powinny cechować się wysoką aktywnością przeciwwirusową, zapewniającą wysoką barierę genetyczną ograniczającą selekcję szczepów opornych. Na rynku polskim są dwa takie leki, entecavir i tenofo-

vir. Bezpieczny czas pomiędzy stosowanym leczeniem przeciwwirusowym a zajściem przez kobietę w ciążę wynosi 6 miesięcy. Należy pamiętać o przestrzeganiu analogicznej przerwy, okresu pomiędzy zakończoną terapią a ciążą, w odniesieniu do mężczyzn leczonych przeciwwirusowo będących partnerami kobiet planujących ciążę.

Podsumowując należy stwierdzić, że kobiety z zaawansowaną chorobą wątroby i wysoką wiręmią powinny być leczone przed zajściem w ciążę. Ciąża w tej grupie chorych jest ryzykowna ze względu na możliwość jej powikłań, jak również z powodu negatywnego wpływu na przebieg zakażenia HBV. Kobiety z niską wiręmią i nieznacznym uszkodzeniem wątroby mogą być leczone po porodzie, ale właściwa profilaktyka zakażenia HBV u noworodka powinna zostać wdrożona bezpośrednio po porodzie.

## PIŚMIENNICTWO

- Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver International* 2009; 1: 133-139
- Di Martino V, Lebray P, Myers RP. Progression of liver fibrosis in women infected with hepatitis C: long-term benefit of estrogen exposure. *Hepatology* 2004; 40: 1426-1433.
- Wang P, Lai Z, Tang J, i in. Safety of hormonal steroid contraceptive use for hepatitis B virus carrier women. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000; 3: 245-6.
- Kapp N, Tilley IB, Curtis KM. The effects of hormonal contraceptive use among women with viral hepatitis or cirrhosis of the liver: a systematic review. *Contraception* 2009; 4: 381-
- De Maria N, Manno M, Villa E. Sex hormones and liver cancer. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 193: 59-63.
- Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007; 4: 506-13.
- Wong S, Chan LY, Yu V, i in. Hepatitis B carrier and perinatal outcome in singleton pregnancy. *Am J Perinatol* 1999; 16: 485-488.
- Tse KY, Lo LF, Lao T. The impact of maternal HBsAg carrier status on pregnancy outcomes: a case-control study. *J Hepatol* 2005; 43: 771-775.
- Chou CK, Wang LH, Lin HM, i in. Glucocorticoid stimulates hepatitis B viral gene expression in cultured human hepatoma cells. *Hepatology* 1992; 16: 13-18.
- Shimizu I, Kohno N, Tamaki K, i in. Female hepatology: favorable role of estrogen in chronic liver disease with hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 32: 4295-305.
- Sodestrom A, Norkrans G, Lindth M. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum: aspects on vertical transmission. *Scand J Infect Dis* 2003; 11-12: 814-819.
- Lin HH, Wu WY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B post-partum e antigen clearance in hepatitis B carrier mothers:

- correlation with viral characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2006; 21: 605-609.
13. Yang Y-B, Li X-M, Shi Z-J, i in. Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 2305-2306.
  14. ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, i in. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Vir Hepat* 2008; 15: 37-41.
  15. Towers CV, Asrat T, Rumney P. The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 7: 1514-1518
  16. M Aniszewska, B Kowalik-Mikołajewska, M Pokorska-Lis. Mother-to-child transmitted HBV infection in a girl without full perinatal prophylaxis – course and therapeutic difficulties. *Exp Clin Hep* 2007; 3(2):AB10-10
  17. Yang X, Cui MX, Liu BG. Breast-feeding by mothers with positive serum hepatitis B virus test. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1994; 10: 586-588.
  18. Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: Weighing the options. *Cleve Clin J Med* 2009; 76 [Suppl 3]: S25-29.
  19. Brown RS, Buti M, Goodwin D, i in. *Hepatitis B Virus Drugs in Pregnancy: Findings from the Antiretroviral Pregnancy Registry*. EASL, Kopenhaga, 2009
  20. Krukiewicz – Ruta I, Ruta K. Występowanie wrodzonych wad rozwojowych u noworodków urodzonych w Oddziale Noworodkowym Samodzielnego Publicznego ZOZ w Brzezinach w latach 1990 – 2001. *Przeegl Epidemiol* 2004; 58: 693-699.
  21. Fontana RJ. Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49 [5 Suppl]: S185-95.

Otrzymano: 24.06.2010 r.

Zaakceptowano do druku: 26.07.2010 r.

**Adres do korespondencji:**

Tadeusz Wojciech Łapiński

Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii

Uniwersytetu Medycznego w Białymstoku

15 - 540 Białystok, ul. Żurawia 14,

tel./fax (48 - 85) 7- 41 - 69 – 21

e-mail: twlapinski@wp.pl