

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ
О.О.БОГОМОЛЬЦЯ
ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

**На тему: «Особливості фармацевтичної опіки вагітних жінок при
застосуванні тенофовіру для лікування гепатиту В»**

Виконала: здобувачка вищої освіти 5 курсу, групи 118Ф1Б

Напряму підготовки (спеціальності)

226 «Фармація»

Освітньої програми «Фармація»

Татаровська Анастасія Віталіївна

Науковий керівник: к.мед.н., доцент Половинка В.О.

Рецензент: к.х.н., доцент Пушкарьова Я.М.

Київ-2025

ЗМІСТ

	стор.
ЗМІСТ.....	2
ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП.....	4
РОЗДІЛ 1. ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ВАГІТНИХ ЖІНОК ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ТЕНОФОВІРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ В.....	6
1.1. Вірусний гепатит В у вагітних жінок. Загальний огляд.....	6
1.2. Вірусний гепатит В у вагітних жінок. Поширеність.....	18
1.3. Вірусний гепатит В у вагітних жінок. Лікування. Огляд.....	27
1.4. Вірусний гепатит В у вагітних жінок. Використання ЛЗ тенофовір.....	32
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ.....	35
2.1. Методи дослідження пацієнтів.....	35
2.2. Дослідження історій хвороб.....	35
2.3. Анкетування.....	36
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ.....	38
3.1. Дослідження історій хвороб	38
3.2. Анкетування	41
ВИСНОВКИ.....	50
SUMMARY.....	51
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	54
ДОДАТКИ.....	61

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

ЛЗ – лікарський засіб

НПР – несприятлива побічна реакція

ХГВ – хронічний гепатит В

СНВ - Chronic hepatitis B

ВГВ - вірус гепатиту В

HBsAg - австралійський антиген вірусу гепатиту В

HBeAg – антиген реплікації ВГВ

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

ГГТ – Гамма–глутамілтрансфераза

ГГТП - Гамма–глутамілтранспептидаза

cccDNA - covalently closed circular DNA - ковалентно замкнута кільцева ДНК

кзкДНК - ковалентно замкнута кільцева ДНК

rcDNA - relaxed circular DNA - релаксована кільцева ДНК

ВСТУП

Актуальність.

Немовлята, народжені матерями з гепатитом В, мають понад 90% ймовірність розвитку хронічного гепатиту В, якщо їх не лікувати належним чином при народженні. Гепатит В – це стійка вірусна інфекція печінки, яка може спричинити цироз та гепатоцелюлярний рак, серед інших проблем. Вертикальна передача від інфікованої матері до немовляти є основною причиною зараження. Вертикальна передача може відбуватися в 1–14% випадків навіть за умови імунопрофілактики у немовлят. Мета цієї статті – надати стислий огляд механізмів та факторів ризику, пов'язаних з вертикальною передачею, а також профілактичні заходи з використанням противірусних препаратів та імунопрофілактики. Внутрішньоутробна та перинатальна передача вірусу є прикладами механізмів вертикальної передачі. Ймовірність передачі збільшується при високому вірусному навантаженні HBV та наявності HBeAg. Як комбінована вакцина, так і імуноглобулін проти гепатиту В, що вводяться при народженні, а також HBIG, що вводяться матерям протягом третього триместру, знижують ризик передачі.

Ламівудин, телбівудин та тенофовір – це три противірусні препарати, які досліджувалися під час вагітності. Усі вони мають хороші профілі безпеки та продемонстрували помітне зниження вірусного навантаження та вертикальної передачі. Нарешті, використання імунопрофілактики та противірусних препаратів може зупинити вертикальну передачу HBV. Противірусну терапію рекомендується матерям, у яких рівень вірусного захворювання гепатиту В (HBV) перевищує 1×10^6 копій/мл протягом третього триместру.

Тенофовір (зокрема, тенофовіру дизопроксилу фумарат або TDF) – це рекомендований противірусний препарат для вагітних жінок з високим рівнем ДНК вірусу гепатиту В (HBV) ($\geq 200\,000 \text{ МО/мл}$) для запобігання

передачі інфекції від матері дитині (МТСТ). Зазвичай його починають у третьому триместрі (приблизно на 28-му тижні), і в поєднанні з вакцинацією немовлят він знижує ризик передачі приблизно з 18% до 5%.

Мета - здійснити клініко-фармацевтичне оцінювання раціональності вибору та застосування тенофовіру при гепатиті В у вагітних жінок, а також запропонувати дії для якісної й ефективної фармацевтичної опіки.

Задачі дослідження:

- вивчити безпечність та ефективність тенофовіру при гепатиті В у вагітних жінок;
- оцінити ризики лікарських взаємодій, в т.ч. при комплексному лікуванні;
- визначити шляхи покращення фармацевтичної опіки при застосуванні тенофовіру при гепатиті В у вагітних жінок.

Матеріали і методи: аналіз історій хвороб жінок які лікувались від ВГВ інфекцій проводився на базі КП «Волинська обласна клінічна лікарня» та анкетування.

Очікувана наукова новизна - поглиблення знань щодо ролі фармацевтичної опіки в забезпеченні раціонального застосування тенофовіру при гепатиті В у вагітних жінок.

Апробація результатів. Результати роботи викладено у вигляді тез на «V Міжнародна науково-практичній конференція "INNOVATIONS OF MODERN SCIENCE AND EDUCATION"», 29-31.01.2026, м. Ванкувер, Канада.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дослідження допоможуть у покращенні та оптимізації терапії тенофовіру при гепатиті В у вагітних жінок, а також у зменшенні ризиків передозування при застосуванні тенофовіру при гепатиті В у вагітних жінок.

1. Особливості фармацевтичної опіки вагітних жінок при застосуванні тенофовіру для лікування гепатиту В.

1.1. Вірусний гепатит В у вагітних жінок. Загальний огляд.

Хронічний гепатит В, часто відомий як ХГВ, є серйозною проблемою громадського здоров'я в усьому світі. Метою цього огляду є стислий виклад справжніх тенденцій, що спостерігаються в лікуванні ХГВ у вагітних жінок. У більшості випадків поширеність інфекції вірусу гепатиту В у вагітних жінок порівнянна з поширеністю серед населення загалом у регіоні, що відповідає відповідному географічному регіону. Усім вагітним жінкам обов'язково потрібно пройти тестування на поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg) під час вагітності. Материнський антиген гепатиту В е, вірусне навантаження вірусного гепатиту В, рівень аланін-амінотрансферази та рівень HBsAg – це деякі додаткові тести, які можуть бути проведені вагітним жінкам з ХГВ.

Перед вагітністю необхідно знати фазу інфекції вірусного гепатиту В, що є фактором, який визначатиме, як буде вестися вагітність. [1, 2] Призначення противірусних препаратів жінкам репродуктивного віку з ХГВ може досягти двох основних цілей: крім того, включає профілактику вертикальної передачі та лікування активного ХГВ. Тенофовір є препаратом вибору в обох ситуаціях, що виникають під час вагітності. Усім новонародженим, народженим від жінок з ХГВ, протягом перших дванадцяти годин після народження слід вводити комбінацію імуноглобуліну проти гепатиту В та вакцину проти гепатиту В. У таких ситуаціях немає причин, чому не слід годувати грудьми. [3]

На рис. 1.1. та 1.2. показані критерії, за якими відбувається діагностування хронічної інфекції вірусного гепатиту В.

хронічна HBeAg-позитивна HBV інфекція	1) висока концентрація HBsAg 2) HBeAg(+) 3) ДНК HBV у сироватці крові >10 ⁷ МО/мл 4) активність АЛТ в нормі 5) відсутність змін або незначні некротичні та запальні зміни в біоптаті печінки
хронічний HBeAg-позитивний гепатит	1) високий або помірний рівень HBsAg 2) HBeAg(+) 3) ДНК HBV у сироватці крові 10 ⁴ –10 ⁷ МО/мл 4) підвищена активність АлАТ 5) помірні або важкі некротичні та запальні зміни в біоптаті печінки
хронічна HBeAg-негативна HBV інфекція	1) низька концентрація HBsAg 2) HBeAg(-) 3) ДНК HBV у сироватці крові <2000 МО/мл 4) активність АЛТ в нормі 5) відсутність змін при біопсії печінки

Рис. 1.1. Діагностичні критерії різних фаз хронічної ВГВ-інфекції.

Диференціальна оцінка проводиться із:

- 1) хронічний вірусний гепатит С або супутнє зараження вірусом гепатиту типу D, гострий вірусний гепатит, також відомим як вірусний гепатит типу D;
- 2) первинний біліарний холангіт або аутоімунний гепатит, первинний склерозуючий холангіт;
- 3) захворювання печінки, спричинене ліками, або метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки;
- 4) Хвороба Вільсона-Коновалова, цироз печінки та спадковий гемохроматоз.

хронічний гепатит HBsAg-негативний	1) середня концентрація HBsAg 2) HBeAg(-) 3) ДНК HBV у сироватці крові >2000 МО/мл 4) постійно або періодично підвищена активність АЛТ 5) помірні або важкі некротичні та запальні зміни в біоптаті печінки
перенесений ВГВ (латентна інфекція)	1) HBsAg(-) 2) анамнез: задокументована перенесення гострого чи хронічного гепатиту В або анти-HBc(+) ± анти-HBs(+) 3) ДНК HBV у сироватці крові не визначається або присутнє у дуже низьких концентраціях 4) постійно нормальна активність АЛТ

Рис. 1.2. Діагностичні критерії різних фаз хронічної ВГВ-інфекції.

Додаткові дослідження:

1. Визначення етіологічного фактора або факторів:

- Серологічні дослідження: у сироватці крові виявляється HBsAg (також проводиться кількісне визначення qHBsAg), а також анти-HBc класу IgG (загальні анти-HBc [сумарні]); залежно від фази захворювання також можна виявити HBeAg або анти-HBe; також визначається концентрація HBcAg (корелює з сироватковою ДНК ВГВ та внутрішньопечінковою cccDNA); а також HBsAg виявляється у сироватці крові.
- Молекулярні дослідження використовуються для визначення генотипу ВГВ та, рідше, концентрації ДНК ВГВ у сироватці, коли

вони проводяться рутинно. Одним з найновіших досліджень є аналіз РНК ВГВ у сироватці, який корелює з активністю сссDNA, але зазвичай не проводиться.

2. *Лабораторні дослідження:* результати цих досліджень зазвичай нормальні до виникнення труднощів; У більшості випадків активність амінотрансфераз помірно підвищена (менше 100 міжнародних одиниць; АЛТ вищий за АСТ; гіпербілірубінемія присутня у важких випадках).

3. *Оцінка фіброзу печінки без використання інвазивних процедур:* у більшості інфікованих осіб значення індексу APRI та/або визначення жорсткості печінки під час еластографії є достатніми для оцінки показань до противірусного лікування або для моніторингу розвитку захворювання.

4. *Морфологічне дослідження печінки, також відоме як біопсія,* проводиться для визначення ступеня розвитку фіброзу та ступеня запальної активності, спричиненої гепатитом. Можна помітити некроз меншої або більшої кількості гепатоцитів інтралобулярно, запальну інфільтрацію в портальних просторах та ступінчастий некроз, який називають інтерфейсним гепатитом. Ці дані залежать від активності запалення.

Природний перебіг захворювання залежить від динаміки фіброзу, який зрештою призводить до цирозу. У разі персистуючої активної інфекції можна спостерігати періодичні загострення, подібні до гострого вірусного гепатиту. Ці загострення характеризуються підвищеною активністю АЛТ, яка більш ніж у 10 разів перевищує верхню межу норми (ВМН) і щонайменше вдвічі перевищує значення, яке зазвичай документується. Фаза HBeAg-позитивного хронічного гепатиту розвивається після фази HBeAg-позитивної хронічної інфекції, яка характеризується високою концентрацією HBsAg(+), HBeAg(+) та значним збільшенням віремії ВГВ (ДНК >10⁷ МО/мл) при нормальній активності АЛТ. Ця фаза характеризується нижчою концентрацією ДНК ВГВ,

періодичним підвищенням активності АЛТ, некротично-запальними змінами та фіброзом різної інтенсивності. Цей стан може тривати багато місяців або років і завершується зникненням HBeAg із сероконверсією (приблизно у 4% пацієнтів).

Таблиця 1.1. узагальнює рекомендації основних гепатологічних спільнот щодо обстеження вагітних жінок із хронічним гепатитом В. (APASL: Азіатсько-Тихоокеанська асоціація Товариства з вивчення печінки; EASL: Європейська асоціація з вивчення печінки; AASLD: Американська асоціація з вивчення захворювань печінки.)

Таблиця 1.1. Обстеження вагітних жінок із хронічним гепатитом В.

Обстеження вагітних жінок	APASL 2016	EASL 2017	AASLD 2018
Всіх вагітних жінок	Тестування на ВГВ (переважно у першому триместрі для вакцинації не захищених матерів).	Наполегливо рекомендується скринінг на HBsAg у першому триместрі вагітності.	Всім вагітним слід проводити скринінг на ВГВ.
Жінок із позитивним HBsAg під час вагітності	Слід контролювати HBeAg, статус ВГВ DNA та рівень ALT під час вагітності.	Слід визначати рівні АЛТ, ВГВ ДНК та HBsAg.	АЛТ та ВГВ DNA або візуалізація для нагляду за НСС при необхідності.

Антиген HBe, також відомий як HBeAg, – це вірусний білок, що виробляється з прекодового білка вірусу гепатиту В. Потім він секретується в кровотік клітинами печінки, інфікованими вірусом. У випадках гострого або хронічного гепатиту В він проявляється в сироватці крові внаслідок поширення ВГВ. HBeAg, маркер реплікації (розмноження) та інфекційності вірусу гепатиту В, дозволяє виявити інфекцію. HBeAG може вироблятися під час активної реплікації вірусу, що вказує на більшу ймовірність передачі вірусу, також відому як вища інфекційність. [4]

У крові HBeAg виявляється невдовзі після виявлення HBsAg. Після закінчення гострої фази захворювання він продовжує бути присутнім у крові протягом приблизно трьох-шести тижнів. Також можлива його маніфестація під час реактивації хронічного гепатиту.

Це пов'язано з початком латентної фази гострого гепатиту В або ремісії під час хронічного захворювання. Сероконверсія, яка призвела до негативного результату, показує, що вірус перестав активно розмножуватися. Іншими словами, це стосується процесу переходу від імуноактивної фази захворювання до стадії неактивного носія.

Тому тестування на HBeAg корисне в поєднанні з анти-HBe тестами та іншими маркерами гепатиту В для моніторингу прогресування інфекції вірусного гепатиту В.

Крім того, тестування на HBeAg часто використовується для оцінки ефективності численних препаратів від вірусного гепатиту В, призначених для зменшення реплікації вірусу в організмі. Хоча ці методи лікування не повністю знищують вірус, вони зменшують шкоду, завдану печінці, уповільнюючи її реплікацію. Це, у свою чергу, знижує ймовірність того, що печінка може зазнати значної шкоди в майбутньому. [5, 6]

Незважаючи на це, існують генотипи вірусу гепатиту В, які не продукують HBeAg. Існує висока ймовірність зустрічі з ними по всій Азії, Близькому Сході та навіть у Європі час від часу. У таких ситуаціях e-антиген не виявляється в крові під час активної фази інфекції. Для постановки точного діагнозу пацієнту необхідно пройти додаткові аналізи, такі як генотипування ВГВ та ПЛР-тест на рівень ДНК ВГВ. За допомогою цих методів можна визначити наявність мутації вірусу гепатиту В. [7, 8]

Тяжкість фіброзу печінки зростає пропорційно частоті, з якою виникають епізоди загострення кожного разу. У випадках HBeAg-негативної хронічної інфекції, також відомої як неактивне носійство ВГВ, гістопатологічні зміни, що виникають, визначаються частотою та «глибиною» змін, що відбулися в попередній період. Рідко, від одного до трьох відсотків часу, HBeAg зникає в результаті розвитку антитіл до вірусного гепатиту В. Активність АЛТ та посилення гістологічних аномалій у печінці також залежать від інфекції вірусного гепатиту В, яка також може проявлятися у формі антиген - негативного хронічного гепатиту. Цей вид гепатиту характеризується наявністю антитіл до вірусного гепатиту В та коливальною концентрацією ДНК ВГВ. Фази загострень чергуються з фазами ремісії. Латентна інфекція, також відома як HBeAg-негативна інфекція, характеризується відсутністю ДНК ВГВ або її наявністю в надзвичайно низьких концентраціях. Антитіла до HBs, як правило, присутні, а також можуть бути виявлені антитіла до HBs. Відсутність HBeAg пов'язана зі зниженням ймовірності розвитку цирозу печінки та печінкової недостатності; однак це не впливає на ймовірність розвитку гепатоцелюлярної карциноми. Через наявність cccDNA ВГВ, імунодефіцитні стани, особливо ті, що викликані біологічною терапією або хіміотерапією, можуть призвести до реактивації вірусу в будь-який час. [9, 10, 11]

Кільцеподібна молекула ДНК (cccDNA (Covalently Closed Circular DNA)), відома як ковалентно замкнута кільцева ДНК (кркДНК), — це стабільна молекула, яка утворюється в ядрі клітин печінки, інфікованих вірусом гепатиту В. Вона служить стійким шаблоном для реплікації вірусу, що робить її значною перешкодою на шляху лікування хронічного ВГВ, оскільки вона продовжує існувати навіть після того, як вірус пригнічений доступними на даний момент методами лікування. Вчені працюють над розробкою нових ліків для заглушення або знищення цієї «мініхромосоми» з метою досягнення повного одужання. Ця «мініхромосома» працює, утворюючи асоціації з білками хазяїна, що дозволяє їй зберігатися та реактивуватися. [12]

Ерадикація стабільної ковалентно замкнутої кільцевої ДНК форми вірусного геному є основною перешкодою в процесі лікування вірусного гепатиту В. Ця форма вірусного геному створюється шляхом репарації релаксованої кільцевої ДНК HBV, що містить ураження, яка переноситься віріонами до гепатоцитів. Значною мірою через відсутність біохімічної системи, яка повністю відновлює виробництво кркДНК, інформація щодо всього та мінімального набору факторів господаря, що беруть участь у формуванні кркДНК, є неясною. Зокрема, ми створили експериментальні системи, здатні репарувати різноманітні субстрати релаксованої кільцевої ДНК ВГВ для отримання кркДНК. Ці методи використовують як клітинні екстракти, так і чисті людські білки. Ми визначили п'ять фундаментальних компонентів синтезу відстаючих ланцюгів, необхідних для створення ккДНК, шляхом використання скринінгу дріжджових та людських екстрактів. Ці основні компоненти включають ядерний антиген проліферуючих клітин, комплекс фактора реплікації С, ДНК-полімераза δ, ендонуклеаза flap 1 та ДНК-лігаза 1. Утворення кзкДНК було відтворено з використанням чистих людських гомологів, і ми визначили, що ці гомологи становлять мінімальний

набір компонентів, необхідних для утворення кзкДНК. Крім того, ми виявили, що обробка інгібітором ДНК-полімерази афідиколіном знижує синтез сссДНК як у біохімічних експериментах, так і в клітинах людини, інфікованих ВГВ. У сукупності наші результати визначають основні елементи утворення кзкДНК ВГВ. [13]

Рис. 1.3. та 1.4. пропонує пояснення відновлення після дії вірусу гепатиту В.

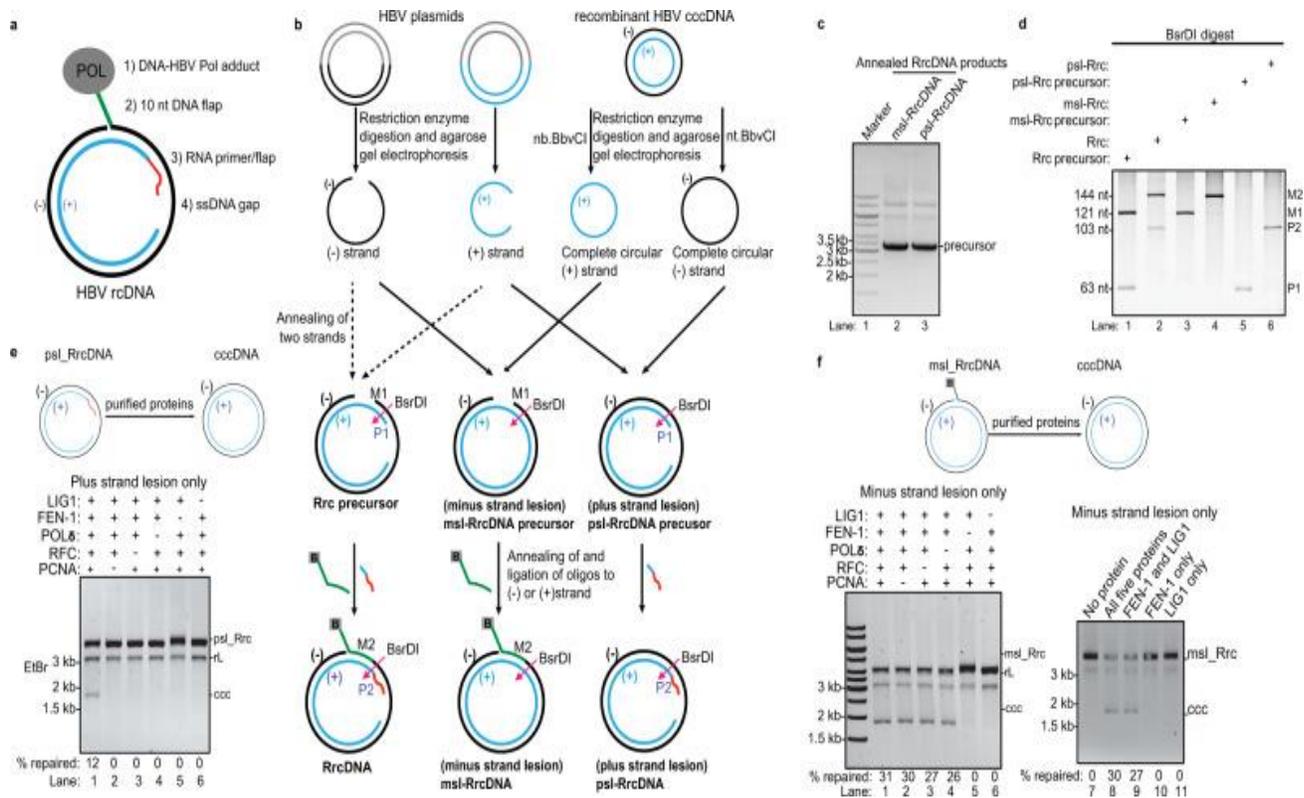


Рис. 1.3. Репарація уразень ВГВ на плюс- та мінус-ланцюгах вимагає різних наборів білкових факторів. *a* Структурні характеристики рекомбінантної ДНК HBV описані нижче. *b* Це схематичний опис процесу отримання субстратів рекомбінантної ДНК HBV (RrcDNA), які мають усі пошкодження (RrcDNA) або виключно пошкодження на плюс-ланцюгах (psl-RrcDNA) або мінус-ланцюгах (msl-RrcDNA). Плазмідний каркас сірого

кольору та або мінус-ланцюгова послідовність, яка є чорною, або плюс-ланцюгова послідовність, яка є синьою, є компонентами плазмід HBV. Утворення різноманітних субстратів RrcDNA контролювали за допомогою розщеплення BsrDI (сайти рестрикції для BsrDI показані пурпуровими стрілками); зелена лінія являє собою біотинільований клапоть; літера В позначає біотин; а червона лінія являє собою РНК-праймер. Важливо зазначити, що M1 та M2 - це два олігонуклеотиди, які вивільняються з мінус-ланцюгів попередника RrcDNA та RrcDNA після розщеплення BsrDI. З іншого боку, P1 та P2 – це два олігонуклеотиди, що утворюються з плюс-ланцюгів під час одного й того ж процесу розщеплення. с Моніторинг продуктів відпалу попередників psl-RrcDNA та msl-RrcDNA проводився за допомогою методики фарбування Sybr Safe. d Синтез олігонуклеотидів M2 та P2 з відповідних олігонуклеотидів M1 та P1 використовувався для дослідження генерації різних попередників RrcDNA. Це було зроблено після розщеплення BsrDI та електрофорезу в сечовино-PAGE гелі, а потім було проведено фарбування Sybr Gold. Важливо звернути увагу на те, що відпалені олігонуклеотиди присутні лише на плюс-ланцюзі psl-RrcDNA та мінус-ланцюзі msl-RrcDNA відповідно. Спостерігалось, що як перехід від P1 до P2 (psl-RrcDNA, доріжки 5–6), так і перехід від M1 до M2 (msl-RrcDNA, доріжки 3–4) майже завершені. Для загоєння уражень, розташованих на плюсовій нитці, необхідно мати всі п'ять людських білкових факторів. Psl-RrcDNA поєднували з різними комбінаціями очищених білків, і синтез cccDNA спостерігали на агарозних гелях, що містили бромистий етидіум f FEN-1 та LIG1 є необхідними та достатніми для загоєння уражень на мінусовій нитці. Відсутність факторів позначається символом. Поділивши інтенсивність смуги ccc на суму інтенсивностей смуг RrcDNA, лінійної RrcDNA та cccDNA, ми змогли визначити відсоток утвореної cccDNA (тобто відсоток ДНК, яка була відремонтована). Над

кожним номером доріжки для швидкого ознайомлення представлені абсолютні значення. [14, 15]

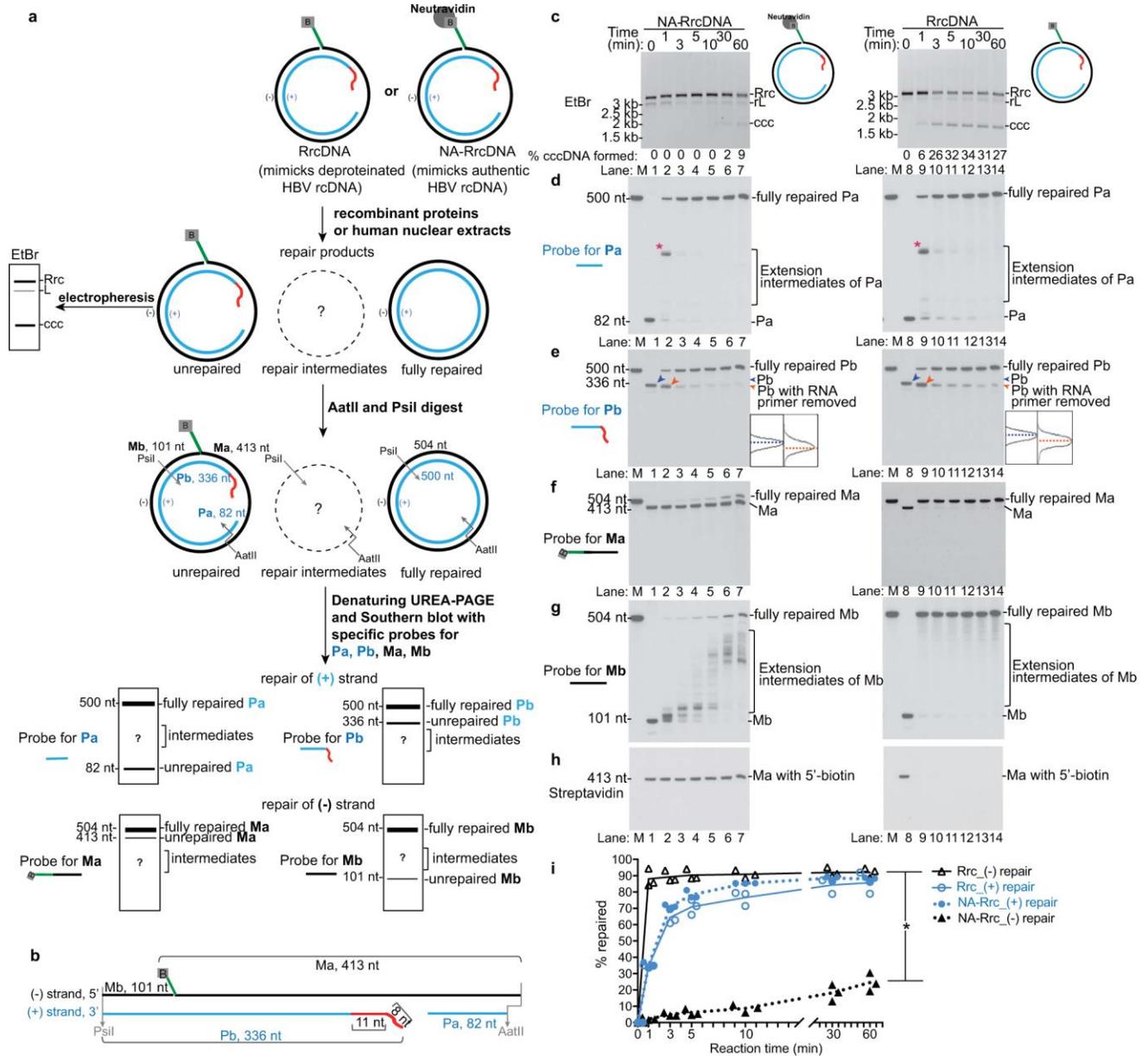


Рис. 1.4. Репарація уражень на плюс- та мінус-ланцюгах rcDNA ВГВ за допомогою очищених людських факторів. *a* Схема, що ілюструє одночасне дослідження кінетики репарації як на плюс-, так і на мінус-ланцюгах за допомогою аналізу методом Саузерн-блот. П'ятдесят відсотків

продуктів репарації було використано для оцінки продукції сссDNA за допомогою електрофорезу в агарозному гелі; решту частини було розщеплено для отримання чотирьох фрагментів, що становлять інтерес: Pa та Pb, які несуть пошкодження на плюс-ланцюзі, та Ma та Mb, які містять пошкодження на мінус-ланцюзі. Ці чотири фрагменти проміжних продуктів репарації (позначені як «?») були ідентифіковані за допомогою аналізу Саузерн-блот, як показано на ідеалізованих блотах. Положення проміжних продуктів репарації вибрано довільно та позначено «?». Зелена лінія представляє біотинільований клапоть; В позначає біотин; червона лінія позначає РНК-праймер. b Схема, що ілюструє чотири фрагменти в розщепленій, нерепарованій RrcDNA. Експеримент з часовим плином для створення сссDNA з використанням NeutrAvidin-RrcDNA (NA-RrcDNA, доріжки 1–7) або RrcDNA (доріжки 8–14) разом з п'ятьма очищеними компонентами, як показано на панелі а. Формування кзкДНК було розраховано, як показано на рисунках 1e та 1f.

d Репарацію плюс-ланцюгового фрагмента Pa спостерігають за допомогою аналізу Саузерн-блоттингу. Символ «*» позначає продукти подовження Pa, які простягаються до 5'-кінця Pb. e Репарацію фрагмента Pb, що містить плюс-ланцюгові РНК-праймери, оцінюють за допомогою аналізу Саузерн-блоттингу. Сліди (показані за допомогою функції гель-профілю в ImageJ) вказують на необроблені (синя стрілка) та оброблені продукти (помаранчева стрілка) фрагментів Pb відповідно через 1 хвилину. f–g Репарацію мінус-ланцюгових фрагментів Ma та Mb відстежують за допомогою аналізу Саузерн-блоттингу. h Елімінацію біотинвмісного клаптя в Ma ідентифікують за допомогою стрептавідин-блоттингу. i Ефективність репарації плюс- та мінус-ланцюгів виводять з e та f, а потім наносять на графік. «% репарації» визначають шляхом ділення інтенсивності смуг повністю репарованого Pa або Ma на загальну інтенсивність смуг нерепарованого, проміжного та повністю

репарованого Ра або Ма. М позначає маркер; Rrc означає RrcДНК; rL означає рекомбінантну лінійну RrcДНК; ссс означає сссДНК. Усі випробування проводилися тричі. Лінії представляють середнє значення трьох вимірювань у кожному часовому інтервалі. Значення Р становлять 0,00001, 0,000002, 0,000003, 0,000002, 0,00002 та 0,00005 у часових інтервалах від 1 до 60 хвилин. Вихідні дані надаються у файлі вихідних даних. [16, 17]

1.2. Вірусний гепатит В у вагітних жінок. Поширеність.

Захворюваність на інфекцію вірусного гепатиту В у вагітних жінок зазвичай відображає таку ж саму серед населення в тому ж географічному регіоні. Поширеність інфекції HBV серед жінок репродуктивного віку в Китаї коливається від 2% до 8%, тоді як у Сполучених Штатах вона становить близько 0,4%. У таблиці 1.2. показано поширеність HBsAg-позитивних пацієнтів серед вагітних жінок у різних країн. [19, 20] Наразі значна поширеність HBV серед вагітних жінок зберігається в африканських країнах, але захворюваність на HBsAg-позитивні вагітні жінки в Європі та Америці залишається низькою. У Китаї, незважаючи на історично високі показники HBV, зараз спостерігається помітне зниження частки HBsAg-позитивних вагітних жінок. Вертикальну передачу часто вважають основним шляхом інфікування вірусом гепатиту В в ендемічних регіонах. Програми імунізації новонароджених з використанням імуноглобуліну та вакцини проти гепатиту В, розроблені для мінімізації вертикальної передачі, отримали численні повідомлення про їхню корисність. Імунізація новонароджених була запроваджена в Спеціальному адміністративному районі (САР) Гонконг, Китай, у 1983 році та переважно проводилася новонародженим, народженим від матерів, ідентифікованих як носії (HBsAg) після звичайного пренатального скринінгу.

Таблиця 1.2. Розповсюдженість поверхневого антигену вірусного гепатиту В (HBsAg) серед вагітних жінок.

Джерело	Країна	Роки дослідження	Кількість обстежених	% HBsAg-позитивних
1	2	3	4	5
Kirbak et al. (2017)	Республіка Південний Судан	2013–2014	280	11
Fouelifack et al. (2018)	Камерун	2016	360	9.4
Bittaye et al. (2019)	Гамбія	2015	426	9.2
Tanga et al. (2019)	Південно-Західна Ефіопія	2017	253	7.9
Kishk et al. (2020)	Єгипет	2018–2019	600	5
Fessehaye et al. (2018)	Еритрея	2016	5009	3.2
Sheng et al. (2018)	Китай	2016	14314	3.1
Cetin et al. (2018)	Туреччина	2016	475	2.1
Mishra et al. (2017)	Індія	2016	3567	1.09
Biondi et al. (2020)	Канада	2012–2016	651745	0.63

1	2	3	4	5
Lembo et al. (2017)	Італія	2010–2015	7558	0.5
Ruiz-Extremera et al. (2020)	Іспанія	2015	21870	0.42
Harris et al. (2018)	США	2011–2014	870888	0.14

У листопаді 1988 року вакцинація новонароджених проти ВГВ стала універсальною незалежно від статусу HBsAg у матері. З того часу імунізація є вільно доступною через лікарів загальної практики та неурядові організації.

Введення бустерної дози вакцини проти гепатиту В (HBV) є раціональним методом зменшення небезпеки горизонтальної передачі особам зі зниженим імунітетом. Тим не менш, немає єдиної думки щодо необхідності бустерних доз після неонатальної імунізації. Понад десять років тому рекомендувалося, щоб 12-річні діти отримували одну бустерну дозу через 10 років після першої тридозової вакцини, оскільки, за прогнозами, захист триватиме лише від 7,5 до 10,5 років. Дослідження показало, що середнє геометричне зниження титру антитіл до HBsAg у дітей віком від 7 до 16 років, які не отримали бустерних доз, становило 20,0% щорічно. Крім того, з'являється все більше доказів того, що титри антитіл зменшуються з віком, особливо після 15 років. Найновіші директиви Керівного комітету з профілактики та контролю інфекційних захворювань в Азії рекомендують бустерну дозу вакцини проти HBV: (i) через 10-15 років після первинної вакцинації в азійських популяціях з високою ендемічністю вірусу та де моніторинг рівня антитіл є непрактичним; (ii) для осіб з ослабленим імунітетом, коли титри антитіл знижуються нижче 10 мМО/мл; та (iii) для

медичних працівників. Бустерна доза була рекомендована для людей, які демонструють субоптимальну відповідь на імунізацію, та для підлітків з високим ризиком. Тим не менш, одноразова бустерна доза може бути недостатньою, оскільки повідомлення вказують на те, що від 2,7% до 3,3% дітей залишалися антитілонегативними після бустерної вакцинації, ймовірно, через нездатність викликати імунологічну відповідь у здорових підлітків з невиявленими титрами антитіл. Відповідь може бути скомпрометована такими змінними, як етнічна приналежність та вживання психоактивних речовин.

Немає єдиної думки щодо часу введення початкової бустерної дози після вакцинації новонароджених. Дані свідчать про зниження титру антитіл та захисту через 10-15 років після вакцинації дітей, зі значним зниженням у віці 15 років та відсутністю анамнестичних відповідей у 50% 15-річних дітей, вакцинованих при народженні, що свідчить про те, що імунозахист від вакцини не може бути гарантований після 16 років. Задokumentовано, що рівень серопозитивності HBsAg у Китаї зріс з 0,3% у осіб віком від 15 до 17 років до 1,4% у осіб віком від 18 до 19 років, і зрештою досяг 3,0% у осіб віком 24 роки. Результати, зокрема наше відкриття переходу до високої захворюваності на інфекцію HBV у 18 років, підтверджують рекомендації щодо введення бустерної дози всім підліткам віком від 16 до 17 років. [20, 21, 22]

Серед науковців існує консенсус щодо п'яти фаз нормального перебігу хронічного гепатиту В (ХГВ). [23, 24]

Початкова фаза, яка називається фазою імунологічної толерантності, зазвичай виникає під час пренатального інфікування та характеризується тривалим безсимптомним перебігом, нормальним рівнем аланін-амінотрансферази (АЛТ) у сироватці крові та незначними змінами в тканині печінки. Таблиця 1.3 показує, що пацієнти на цій стадії ХГВ є

серопозитивними на HBeAg і здебільшого мають високе вірусне навантаження (10⁸-10⁹ МО/мл ДНК ВГВ). У дорослих, які страждають на це захворювання, тривалість цієї фази зазвичай коротка. [25]

Таблиця 1.3. Клінічні прояви та ймовірність вертикальної передачі на різних стадіях хронічного гепатиту В.

Фаза ХГВ	АЛТ	Фіброз (шкала METAVIR)	ДНК рівень ВГВ	Маркери	Риск верик. передач і
Фаза імунної толерантності	Нормальн а	F0	Дуже високий (10 ⁸ -10 ⁹ МО/мл)	HBsAg+; HBeAg+; HBeAb-; HBcorAb+	Дуже високий
Імунореактивн а фаза	Підвищен а	F1-F4	Високий (10 ⁶ -10 ⁷ МО/мл)	HBsAg+; HBeAg+/-; HBeAb-/+; HBcorAb+	Високий
Неактивне носійство HBsAg	Нормальн а	F0	До 2000 МО/мл	HBsAg+; HBeAg-; HBeAb+; HBcorAb+	Низький
Фаза HBeAg- негативного	Підвищен а	F1-F4	Середні й (10 ³ - 10 ⁷ МО/мл)	HBsAg+; HBeAg-; HBeAb+; HBcorAb+	Низький

Прихована	Нормальна	F1-F4	+/-, ДНК ВГВ у печінці+	HBsAg-; HBeAg-; HBeAb-; HBcorAb+/ -	Низький
-----------	-----------	-------	-------------------------------	-------------------------------------------------	---------

Друга фаза, яка називається імунореактивною фазою, проявляється у осіб, інфікованих при народженні або в ранньому дитинстві. Вона починається через два-три десятиліття і характеризується спорадично підвищеним рівнем АЛТ. Імунна відповідь проти ВГВ призводить до помірного зниження рівня ДНК ВГВ порівняно з початковою фазою. Вік пацієнтів, у якому настає ця фаза, залежить від генотипу ВГВ та відрізняється залежно від географічного регіону. На Тайвані 90% сероконверсії HBeAg відбувається у пацієнтів молодше 40 років, причому сероконверсія генотипу В відбувається раніше, ніж сероконверсія генотипу С. У європейському регіоні максимум 30% пацієнтів зберігають позитивний результат на HBeAg після 40 років. Час вагітності має вирішальне значення, оскільки ранні вагітності корелюють з підвищеною ймовірністю перебування жінки у початковій фазі хронічного гепатиту В, що характеризується підвищеною реплікацією вірусу та, як наслідок, підвищеним ризиком вертикальної передачі інфекції HBV.

Третя фаза, відома як фаза неактивного носійства HBsAg, визначається наявністю HBsAg, відсутністю HBeAg та низьким або невизначеним вірусним навантаженням ВГВ (менше 2000 МО/мл). Рівень АЛТ протягом цієї фази знаходиться в межах норми, і прогресування фіброзу не відзначається. Спонтанна сероконверсія HBsAg можлива. Цей період може тривати десятиліттями. Ймовірність вертикальної передачі на цьому етапі мінімальна.

Четверта фаза, відома як HBeAg-негативна фаза ХГВ, характеризується коливальною траєкторією, що характеризується періодичним підвищенням

рівня АЛТ. Вірусне навантаження HBV може значно коливатися, але рівень HBsAg служить більш стабільним біомаркером. HBeAg відсутній у цей період. Фіброз прогресує поступово, підвищуючи ризик гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). Небезпека вертикальної передачі в цій фазі залежить від вірусного навантаження ВГВ.

П'ята фаза, відома як HBsAg-негативна фаза або «прихований» хронічний гепатит В, характеризується відсутністю HBsAg, незважаючи на постійну реплікацію вірусу в печінці. Клінічні ознаки зазвичай ледь помітні, а рівень АЛТ залишається в межах норми. Реактивація ХГВ можлива, зокрема через імуносупресію, таку як фізіологічна імуносупресія, що відбувається під час вагітності. Було задокументовано кілька випадків реактивації ХГВ під час вагітності. Ймовірність вертикальної передачі за цих обставин мінімальна.

Ведення вагітності залежить від стадії інфекції ВГВ. На жаль, жінки часто виявляють діагноз ХГВ лише під час вагітності. Тому доцільно обстежити всіх жінок на наявність ознак вірусного гепатиту до вагітності. Під час вагітності точне визначення стадії ХГВ обмежене через значні зміни багатьох маркерів з самого початку вагітності. Рівень альфа-фетопротеїну підвищується вже на перших тижнях вагітності. Деякі патологічні ситуації, такі як токсикоз першого триместру та гіперемезис вагітних, можуть призвести до суттєвих змін цитолітичних маркерів. У таких випадках може бути важко встановити, чи пов'язане підвищення рівня АЛТ з цими станами чи з активністю ХГВ. Деякі стандартні обстеження під час вагітності не є надійними. Істотна зміна об'єму циркулюючої крові під час вагітності може призвести до помилкових вимірювань фіброзу печінки, отриманих за допомогою транзиторної еластографії. Отже, доцільно встановити стадію ХГВ до зачаття.

Як правило, жінки репродуктивного віку мають мінімальний фіброз і цироз печінки. Тим не менш, зростання віку першородящих жінок та історична поширеність вертикальної передачі до широкого використання імунізації проти гепатиту В у немовлят роблять ХГВ з тяжким фіброзом досить рідкісним явищем. Вагітність під час цирозу печінки пов'язана з підвищеним ризиком проблем для матері.

Щодо впливу вагітності на напрямок розвитку хгв, у більшості випадків ХГВ під час вагітності не погіршується, а показники цитолітичної активності часто повертаються до нормальних рівнів. Незважаючи на це, було кілька випадків погіршення ХГВ під час вагітності, включаючи розвиток фульмінантної печінкової недостатності. Можливі коливання вірусного навантаження ВГВ під час вагітності. Були задокументовані випадки реактивації ХГВ під час вагітності. ДНК ВГВ була виявлена у 19,6% випадків у другому триместрі та у 30,4% випадків у третьому триместрі вагітності в одному дослідженні. Це стосувалося матерів, у яких не було виявлено ДНК ВГВ у першому триместрі вагітності. Згідно з результатами іншого дослідження, вірусне навантаження жінок з ХГВ не зменшувалося після пологів, а збільшувалося протягом вагітності. Крім того, у низці досліджень повідомлялося, що тяжкість гепатиту посилюється в перші місяці після пологів. У більшості жінок спостерігається зниження рівня АЛТ протягом усієї вагітності; проте після пологів спостерігається значне збільшення цитолітичної активності. Наприклад, протягом перших шести місяців після пологів у сорока п'яти відсотків жінок спостерігалось підвищення рівня АЛТ утричі або вище. Крім того, випадки сероконверсії HBeAg під час вагітності були зареєстровані у 12,5% до 17% пацієнток.

Клінічні симптоми ХГВ у вагітних жінок визначаються переважанням диспептичних та астеничних синдромів, на які припадає 63% випадків. У

п'ятнадцяти відсотків вагітних жінок було виявлено геморагічний синдром, який характеризується кровоточивістю ясен, а гепатомегалія спостерігалася у десяти відсотків пацієнток.

Недостатньо добре досліджено, як наявність персистуючої ВГВ-інфекції у матері впливає на результат вагітності. Опубліковані роботи з цієї теми прямо суперечать одна одній. Згідно з результатами деяких досліджень, немає кореляції між результатами вагітності та ХГВ у матері. Інші дослідження показали, що персистуюча HBV-інфекція не призводить до гірших перинатальних результатів, за винятком нижчих балів за шкалою Апгар у новонароджених. Тим не менш, ряд досліджень показав, що матері, інфіковані HBV, та їхні діти мають значно вищий ризик розвитку таких розладів, як синдром фетального дистресу, передчасні пологи та меконіальний перитоніт. Згідно з результатами великого когортного дослідження, проведеного в Китаї, вагітні жінки з позитивним результатом тесту на HBsAg мали більшу ймовірність розвитку гестаційного цукрового діабету, післяпологової кровотечі та внутрішньопечінкового холестазу. Нещодавно проведене дослідження показало суттєвий зв'язок між вірусним навантаженням HBV та рівнем глюкози в крові (рівень глюкози в крові натщесерце, рівень глюкози в крові через дві години після їжі та рівень гемоглобіну A1c). Було виявлено, що не було статистичної кореляції між наявністю HBsAg та преєклампсією, а також не було кореляції між позитивним результатом HBsAg та передлежанням плаценти. За даними авторів дослідження, вищий ризик різних несприятливих материнських результатів був пов'язаний з позитивним результатом HBsAg під час вагітності.

Існувала значна кореляція між носійством HBsAg у матері та низкою несприятливих результатів під час вагітності, як продемонструвало дослідження типу «випадок-контроль», проведене в Китаї. Більш конкретно,

було виявлено, що це пов'язано з підвищеним ризиком гіпертензії, викликаній вагітністю, фетального дистресу, кесаревого розтину та макросомії. Результати цього дослідження також показали, що існує статистично значущий зв'язок між високим вірусним навантаженням у матері протягом другого триместру вагітності та підвищеною ймовірністю народження недоношеної дитини. Інші дослідження, проведені в минулому, також показали, що материнська інфекція HBV була пов'язана з підвищеним ризиком передчасних пологів. Однак є деякі дослідження, які показали протилежні результати. Згідно з результатами кількох досліджень, жінки з ХГВ частіше стикаються з кровотечами та ускладненнями після пологів. Також було відзначено, що жінки з ХГВ мають нижчий ризик розвитку гіпертензії та преєклампсії протягом усієї вагітності.

1.3. Вірусний гепатит В у вагітних жінок. Лікування. Огляд.

Щодо до терапії для лікування ХГВ під час вагітності, у даний час лікування ХГВ ще не здатне досягти повної елімінації ВГВ у пацієнтів. Отже, цілі лікування ХГВ можуть включати наступне, враховуючи стан пацієнтки: (1) пригнічення вірусної реплікації; (2) зниження кількості запального процесу в печінці; (3) Наступний етап розвитку фіброзу; (4) попередження розвитку цирозу та раку легенів; та (5) знижується ймовірність вертикальної передачі ВГВ.

Під час вибору терапії важливо враховувати не лише ефективність і безпеку противірусних препаратів, але й ймовірність розвитку лікарської резистентності. У жінок репродуктивного віку, які страждають на ХГВ, можна використовувати противірусну терапію з двома основними цілями. Ці цілі стосуються лікування жінок з активним ХГВ і запобігання вертикальній передачі. Це продемонстровано нами у таблицю 1.4).

Наразі розглядається питання про необхідність лікування неактивних носіїв HBsAg; однак наразі єдиною організацією, яка рекомендує це лікування, є Азіатсько-Тихоокеанська асоціація з вивчення печінки (APASL). Однак організації, які входять до Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL) та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD), відмовляються від такого лікування.

Таблиця 1.4. Інтервенції для лікування хронічного гепатиту В у вагітних жінок.

	APASL 2016	EASL 2017	AASLD 2018
Терапія	Що стосується вагітних жінок з персистуючою інфекцією HBV, які потребують противірусної терапії, тенофовір є препаратом вибору для матерів, яким дозволено противірусне лікування протягом першого-третього триместрів вагітності	Тенофовір рекомендується пацієнткам з ХГВ та прогресуючим фіброзом, які вагітні та мають це захворювання. Лікування тенофовіром слід продовжувати, а якщо жінка приймала інші ліки, ці інші ліки слід замінити на тенофовір	Жінки, які відповідають звичайним показанням для терапії HBV, повинні проходити лікування. Тенофовір слід призначати вагітним жінкам, інфікованим HBV та мають цироз, щоб запобігти декомпенсації. Цих жінок слід лікувати в акушерських клініках високого ризику.
Щоб запобігти вертикальній передачі	Короткочасне застосування материнських нуклеотидних аналогів (НА) з використанням тенофовіру або телбівудину рекомендується для матерів з рівнем ДНК HBV, що перевищує 6-7 log ₁₀ МО/мл, у	Тенофовір дизопроксилу фумарат слід призначати як противірусну профілактику всім вагітним жінкам з високим рівнем ДНК HBV (більше 200000 МО/мл) або рівнем HBsAg, що перевищує 4 log ₁₀	Короткочасне застосування материнських нуклеотидних аналогів (НА) з використанням тенофовіру або телбівудину рекомендується для матерів з рівнем ДНК HBV, що перевищує 6-7 log ₁₀ МО/мл, у

	<p>віці від 28 до 32 тижнів вагітності. Це робиться для того, щоб зменшити ймовірність передачі від матері до дитини протягом перинатального періоду. З огляду на те, що передача HBV може відбуватися навіть при нижчих рівнях материнської ДНК HBV, пацієнтам, включаючи тих, хто має знижений рівень ДНК, можна призначати нуклеотидні аналоги після консультації з пацієнтом. Припинення застосування НА можливо під час пологів та на початку годування груддю за умови відсутності протипоказань до цього.</p>	<p>МО/мл. Це лікування слід розпочинати між 24 та 28 тижнями вагітності та продовжувати до 12 тижнів після пологів.</p>	<p>віці від 28 до 32 тижнів вагітності. Це робиться для того, щоб зменшити ймовірність передачі від матері до дитини протягом перинатального періоду. З огляду на те, що передача HBV може відбуватися навіть при нижчих рівнях материнської ДНК HBV, пацієнтам, включаючи тих, хто має знижений рівень ДНК, можна призначати нуклеотидні аналоги після консультації з пацієнтом. Припинення застосування НА можливо під час пологів та на початку годування груддю за умови відсутності протипоказань до цього. Тенофовір дизопроксилу</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

			<p>фумарат слід призначати як протівірусну профілактику всім вагітним жінкам з високим рівнем ДНК HBV (більше 200000 МО/мл) або рівнем HBsAg, що перевищує 4 log₁₀ МО/мл. Це лікування слід розпочинати між 24 та 28 тижнями вагітності та продовжувати до 12 тижнів після пологів. Жінки, які не відчують жодних нормальних симптомів, але мають рівень ДНК HBV понад 200 000 МО/мл протягом другого триместру, можуть розглянути можливість отримання терапії для запобігання передачі вірусу від матері до дитини.</p>
--	--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

1.4. Вірусний гепатит В у вагітних жінок. Використання ЛЗ тенофовір.

Застосування тенофовіру пов'язане з меншою ймовірністю передачі вірусу від матері до немовляти, і припиняти прийом препарату в будь-який момент небезпечно. Однак, не зовсім очевидно, чи безпечно використовувати цей препарат під час вагітності або годування груддю. Метою цього дослідження було встановити рівні тенофовіру, які були присутні в плазмі пар мати-немовля, а також у грудному молоці у пацієнтів з хронічним гепатитом В, які годували грудьми під час фази лактації. У дослідницькому проекті взяли участь загалом одинадцять пар мати-немовля. Внаслідок хронічної інфекції гепатиту В кожній з матерів давали тенофовіру дизопроксилу фумарат (TDF) у дозі 245 міліграмів на день протягом щонайменше одного місяця. Крім того, одночасно збирали зразки грудного молока, крові матері та крові новонародженого. Кількість тенофовіру визначали за допомогою рідинної хроматографії-тандемної мас-спектрометрії. Було показано, що медіана концентрації тенофовіру становила 88,44 (міжквартильний діапазон [МКР] становить від 62,47 до 116,17) нг/мл у зразках плазми матері та 6,69 (МКР становить від 4,88 до 7,03) нг/мл у зразках грудного молока відповідно. У жодному зі зразків плазми, взятих у немовлят, не було виявлено жодного рівня тенофовіру (менше 4 нанограмів на мілілітр). Співвідношення між концентрацією тенофовіру в грудному молоці та концентрацією в плазмі матері становило 0,07. Лише слідова кількість тенофовіру дизопроксилу фумарату може проникати через грудне молоко. У плазмі немовлят не було виявлено жодного вимірюваного рівня тенофовіру. Згідно з результатами нашого дослідження, застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату пацієнтам з хронічним гепатитом В під час періоду годування груддю вважається безпечним. [26, 27]

Важливо продовжувати лікування хронічного гепатиту В, поки пацієнтка вагітна або годує грудьми. [28] Загострення гепатиту пов'язані з імунологічними змінами, що відбуваються в післяпологовий період. Ці зміни, найімовірніше, пов'язані з відновленням імунної системи для боротьби з інфекцією. Тенофовір має здатність покращувати рівень аланін-амінотрансферази у матері, який може розвиватися протягом вагітності або невдовзі після пологів у матерів, які не отримували необхідного лікування. Як наслідок, видається більш розумним продовжувати застосовувати тенофовір навіть після пологів, щоб контролювати загострення. Ще важче припинити лікування людям з запущеною хворобою через складний характер захворювання. Існує також ймовірність того, що використання противірусних препаратів під час вагітності може відігравати певну роль у запобіганні поширенню вірусу від матері до дитини. Спостерігалася значна різниця в частоті передачі вірусу від матері до дитини між вагітними жінками, які отримували терапію тенофовіру, і тими, хто отримував стандартну допомогу без противірусної терапії протягом третього триместру вагітності. Ті, хто отримував терапію тенофовіру, мали знижений ризик передачі. Грудне вигодовування не підвищує ризик передачі вірусної інфекції гепатиту В новонародженим після імунопрофілактики, яка включає введення імуноглобуліну проти гепатиту В та вакцини проти гепатиту В. Згідно з рекомендацією Товариства материнсько-плодової медицини, жінкам, у яких діагностовано ВГВ, слід рекомендувати годувати дітей грудьми за умови, що немовляті буде проведено імунопрофілактику при народженні. [29] Американська академія педіатрії також рекомендує матері годувати дитину виключно грудьми протягом перших шести місяців її життя, а потім продовжувати це робити приблизно один рік або довше. Грудне вигодовування та безперервне застосування противірусної терапії протягом

цього періоду є найбільш підходящим варіантом, враховуючи важливість грудного вигодовування, а також ризик загострень, які виникають після припинення протівірусного лікування. Однак щодо безпеки лікування тенофовіром під час лактації немає чітких відповідей.

Попередні дослідження, проведені з ВІЛ-інфікованими людьми та тваринними моделями, показали, що передача тенофовіру через грудне молоко була лише обмеженою. Виходячи з цих висновків, дуже мало ймовірно, що немовлята, які перебувають на грудному вигодовуванні, відчують будь-які біологічні ефекти. Крім того, не було виявлено жодних короткострокових шкідливих наслідків у немовлят, які отримували TDF через грудне молоко. Ґрунтуючись на даних, зібраних у реальному світі, метою цього дослідження було оцінити кількість тенофовіру у плазмі матерів та грудному молоці, а також у плазмі немовлят, яких годують грудьми. [30]

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

2.1. Методи дослідження

Для досягнення мети дослідження використовуються різні методи:

- *Літературний аналіз:* Розгляд публікацій та наукової літератури з метою збору інформації про лікарські засоби при нудоті вагітних.
- *Аналіз медичних записів:* Оцінка медичних даних пацієнтів, які лікувались від інфекцій сечовивідних шляхів.
- *Епідеміологічні дослідження:* Аналіз поширеності інфекцій сечовивідних шляхів серед вагітних та підходів до лікування

Ці методи взаємодіють для отримання комплексного уявлення про фармацевтичну опіку при інфекцій сечовивідних шляхів.

Нами було проведено аналіз історій хвороб 11 вагітних жінок, які отримували тенофовір, а також анкетування.

Анкетування проходило на платформі Google forms.

Алгоритм анкетування включав два етапи (рис. 2.1).

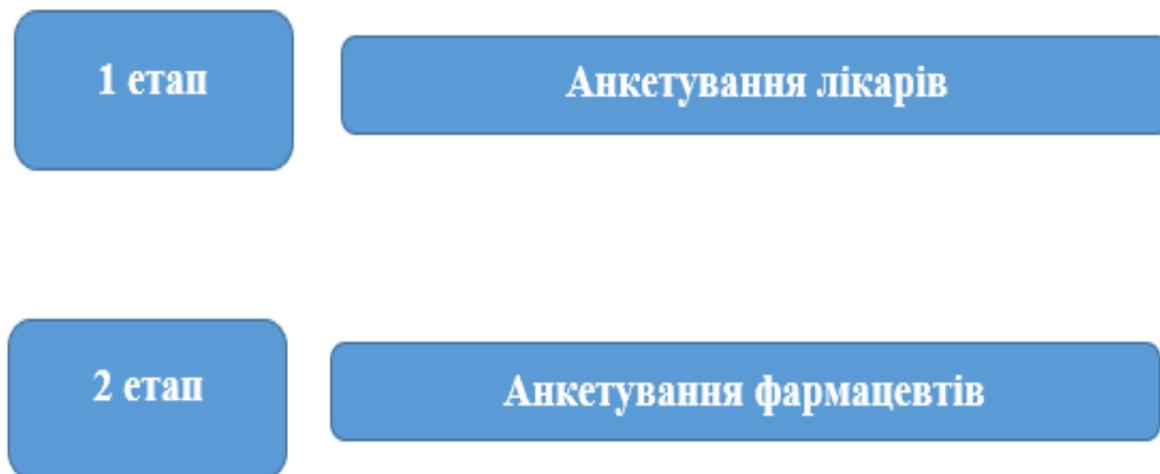


Рисунок 2.1 – Алгоритм анкетування

2.2. Дослідження історій хвороб.

Аналіз історій хвороб жінок які лікувались від ВГВ інфекцій проводився на базі КП «Волинська обласна клінічна лікарня». Вони були відібрані з різного періоду часу, вагітних різного віку та з різними коморбідними патологіями, щоб розширити діапазон досліджень історії хвороб.

2.3. Анкетування

2.3.1 Анкетування лікарів. Анкетування тридцяти лікарів акушерів гінекологів, що було проведене включало 5 питань:

1. Стаж роботи лікаря:	До 5 р. 6-10 р. 11-15 р. 16-20 р. Більше 20 р.
2. Вікова група жінок, яку найчастіше лікуєте від інфекції ВГВ:	До 20 р. 20-30 р. 30-40 р. 40 р. і старше
3. Важкість перебігу інфекції ВГВ у вагітних?	Легкий Середній Важкий
4. Якщо ви проводили фармакотерапію, ви застосовували тенофовір?	Так Ні
5. Як часто виникають небажані побічні реакції при призначенні ЛЗ для лікування нудоти та блювоти вагітних?	Дуже часто Часто Рідко

2.3.2 Анкетування клінічних фармацевтів. Проведено анкетування 30 клінічних фармацевтів, що включало 4 питання:

1. Скільки ви працюєте:	До 5 р. 6-10 р. 11-15 р. 16-20 р. Більше 20 р.
2. Чи консультувався з вами лікар, особливо лікар акушер-гінеколог з приводу вибора ЛЗ для лікування інфекції ВГВ та чи надавали ви фармацевтичної опіки?	Так Ні
3. Чи згодні ви із призначенням тенофовіру дизопроксил фумарату?	Так Ні
4. Вкажіть частоту спостереження вами випадків, коли пацієнт отримує більше 5 ЛЗ, - поліфармація?	Дуже часто Часто Рідко
5. Чи є у вас давні щодо частоти небажаних побічних реакції при призначенні ЛЗ для лікування лікування інфекції ВГВ вагітних?	Дуже часто Часто Рідко

РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Аналіз історій хвороб

Дослідження охопило одинадцять пар, у яких були матері та дитина європеїдної раси. тенофовіру дизопроксил фумарат мав позитивну реакцію у всіх матерів і не спричинив жодних шкідливих наслідків. Щомісячні лабораторні дослідження не виявили жодних помітних відхилень. У таблиці 3.1 наведено короткий виклад обстеження матерів і новонароджених. Загалом семеро жінок сказали, що на момент проведення дослідження вони годували своїх дітей виключно грудьми. Жодна з людей не мала супутніх захворювань. Не було виявлено жодної кореляції між концентраціями препарату та кількістю часу, що минуло від останньої дози тенофовіру дизопроксил фумарату до моменту збору зразка. Крім того, не було виявлено жодної кореляції між концентраціями препарату та тривалістю терапії.

Таблиця 3.1. Характеристики годуючих матерів із хронічним гепатитом В, які використовували тенофовіру дизопроксил фумарат.

Характеристика пацієнток	Медіана
Вік матерів (роки)	31 (29–36)
Вага (кг)	62 (54–67)
Зріст (см)	164 (156–169)
Індекс маси тіла (BMI)	22,2 (20,3–28,3)
Тривалість лікування TDF (місяці)	18 (4–24)
Інтервал між останньою дозою TDF і збором зразка (год)	12 (10–17)
Вік немовлят (місяці)	3 (2–6)
AST (од/л)	27 (22–38)
ALT (од/л)	29 (17–62)
Креатинін (мг/дл)	0,7 (0,6–0,8)

Для визначення кількості тенофовіру у зразках грудного молока та крові було використано метод рідинної хроматографії-тандемної мас-спектрометрії (LC-MS/MS). Результати показали, що концентрація коливалася від 4 до 600 нг/мл. У таблиці 3.2 наведено рівні досліджуваного препарату.

Таблиця 3.2. Концентрація тенофовіру у всіх зразках.

№ пацієнта	Материнська плазма	Грудне молоко	Плазма немовляти
1	88.443	6.95	0
2	79.001	4.88	0
3	93.431	4.44	0
4	49.890	5.05	0
5	115.836	8.10	0
6	116.175	7.03	0
7	57.788	6.75	0
8	62.475	5.71	0
9	87.719	4.86	0
10	162.621	10.00	0
11	133.994	6.69	0

Концентрація тенофовіру в плазмі матері становила 88,44 (міжквартильний діапазон [IQR], від 62,47 до 116,17) нг/мл, тоді як концентрація тенофовіру в грудному молоці становила 6,69 (IQR, від 4,88 до 7,03) нг/мл (рис. 3.1). Це було визначено шляхом порівняння двох концентрацій у плазмі. Жодна дитина не мала будь-якого вимірюваного рівня тенофовіру (менше 4 нг/мл).

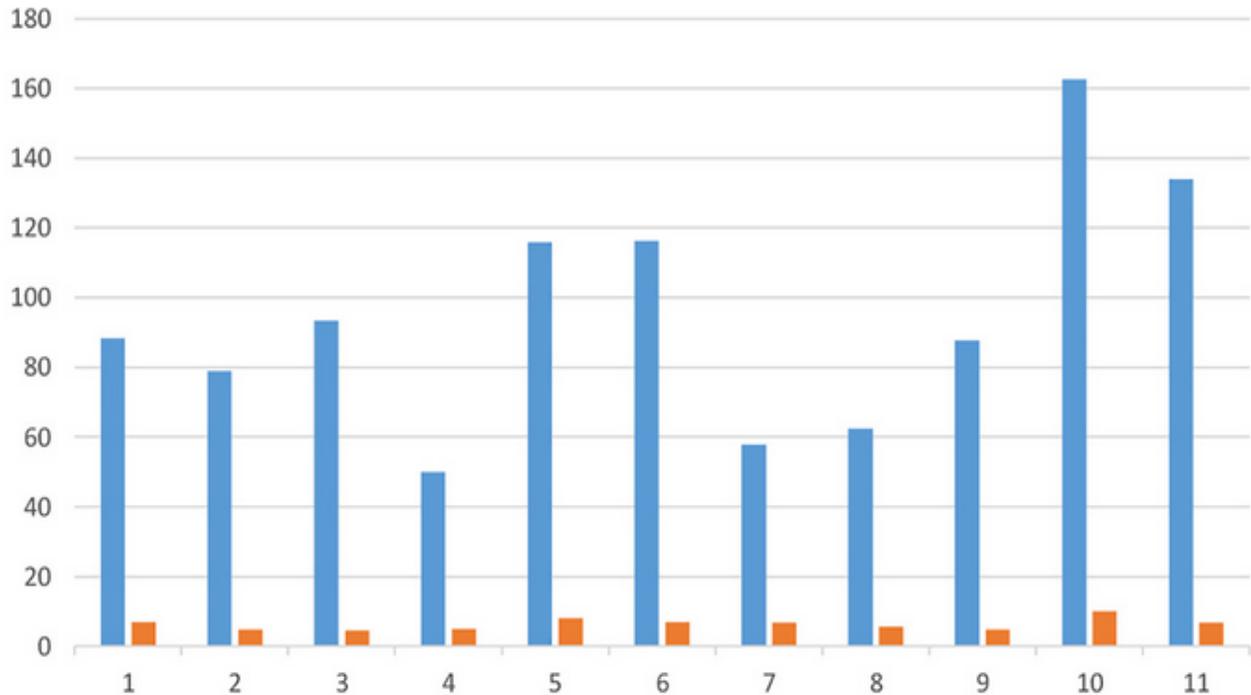


Рис. 3.1. Порівняння кількості тенофовіру, виявленої у грудному молоці та материнській плазмі.

Співвідношення між кількістю тенофовіру, виявленою в грудному молоці, та кількістю, виявленою в материнській плазмі, становило 0,07. Рисунок 3.2 ілюструє високу, позитивну та статистично значущу кореляцію між кількістю тенофовіру в грудному молоці та кількістю в материнській плазмі. Коефіцієнт кореляції становив 0,7, а р-значення було менше 0,05.

Для лікування через хронічний гепатит В кожній з матерів давали тенофовіру дизопроксил фумарат у дозі 245 міліграмів на день протягом щонайменше одного місяця під час годування груддю своїх дітей. Пацієнтки, інфіковані як ВІЛ, так і вірусом гепатиту С, не були допущені до участі в дослідженні. Було встановлено, що ліктьова вена та дорсальна п'ясткова вена є найбільш придатними місцями для збору зразків материнської крові та крові новонароджених відповідно. Одночасно було отримано зразки шести

мілілітрів материнської крові, трьох мілілітрів молока та трьох мілілітрів крові новонароджених.

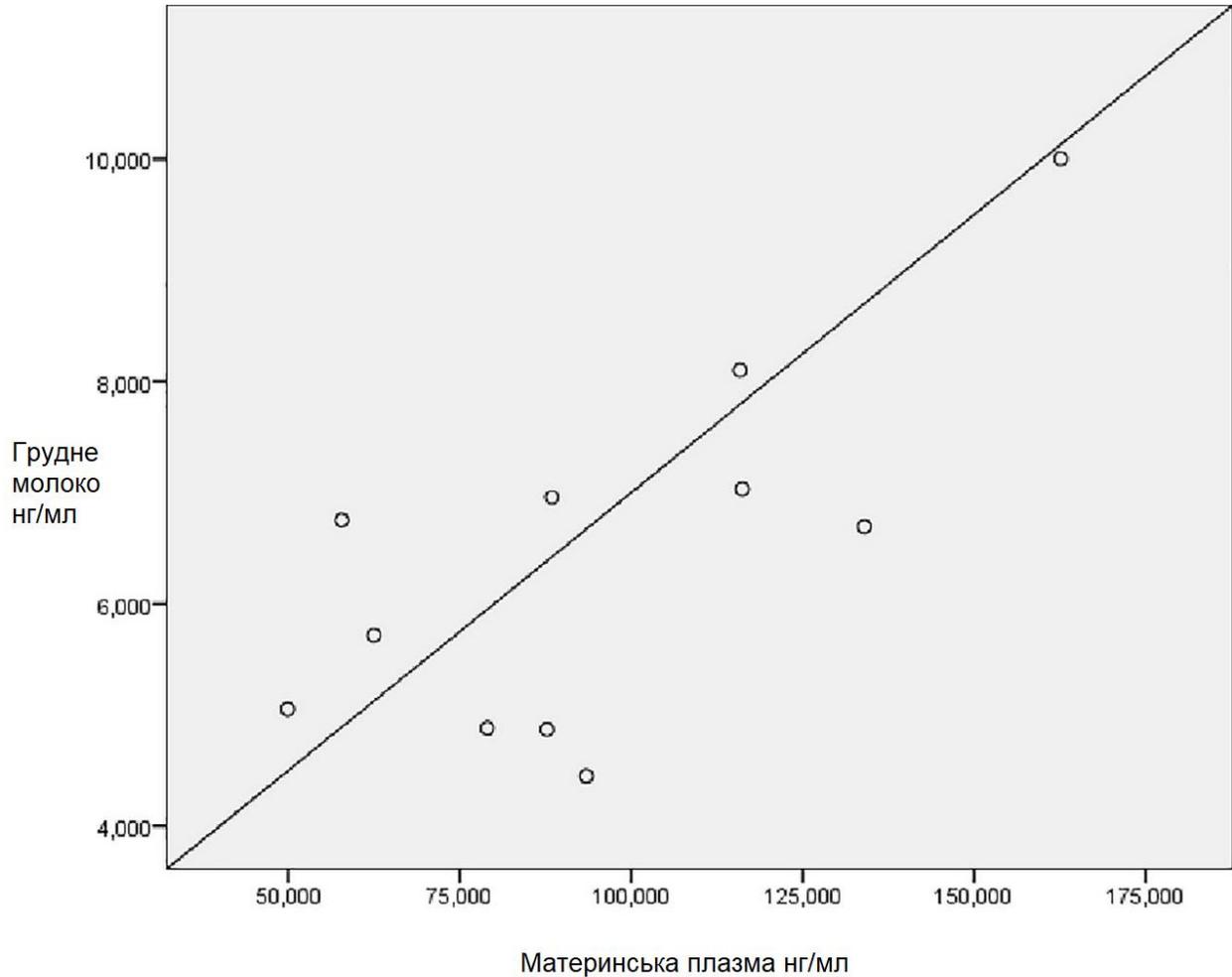


Рис. 3.2. Концентрації тенофовіру в грудному молоці та плазмі матері порівнювали та корелювали між собою.

Крім того, тенофовір має низьку проникність мембран і класифікується як діаніон при фізіологічному рН. Також, пероральна біодоступність тенофовіру низька; отже, він постачається у формі проліків тенофовіру дизопроксилу фумарату або тенофовіру алафенаміду під час прийому. Очікується, що тенофовір буде знаходитися майже виключно в неестерифікованій аніонній формі в грудному молоці. Ця форма має обмежену

пероральну біодоступність. Можливим поясненням невизначеної кількості тенофовіру у немовлят є те, що фармакокінетичні властивості тенофовіру відповідають за це явище. Існує невелика ймовірність того, що невизначена кількість тенофовіру у немовлят може розвинути токсичність або спричинити селекцію вірусів, стійких до препарату.

У дослідженні, яке аналізувало фармакокінетику впливу тенофовіру на ВІЛ-інфікованих жінок, яким вводили 600 мг та 300 мг тенофовіру на початку пологів, дослідники виявили, що змодельовані пікові медіанні добові дози тенофовіру для немовлят з грудного молока становили 4,2 мкг/кг. Це становить 0,03% від терапевтичної пероральної дози для немовлят. Тим не менш, кількість препарату в плазмі немовлят безпосередньо не досліджувалася, а низька біодоступність тенофовіру не враховувалася в цьому дослідженні. Таким чином, результати моделювання показали завищення концентрацій тенофовіру у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні. В іншому дослідженні тенофовір не був виявлений у зразках плазми 46 з 49 немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, що становить 94%. Інші три значення плазми, які можна було виявити, були виявлені на рівні 0,9, 0,9 та 17,4 нг/мл, причому два з цих значень були нижчими за порогове значення для нашого дослідження. Жодна дитина, яка перебуває на грудному вигодовуванні, не мала рівнів концентрації тенофовіру, які можна було б кількісно визначити, згідно з висновками Вейтта та ін., які повідомили про концентрації тенофовіру в сухих зразках крові новонароджених, які перебувають на грудному вигодовуванні. Згідно з результатами дослідження, проведеного в Малаві, тенофовір було виявлено у новонароджених через один та дванадцять місяців після пологів відповідно. Медіанна концентрація тенофовіру становила 24 [0–51,6] нг/мл, та коливалася від 0 до 29,9 нг/мл. [31, 32]

З іншого боку, у попередніх дослідженнях тенофовір призначався пацієнтам у дозі 300 міліграмів на день через те, що ВІЛ-інфекція була переважним захворюванням. В експериментальних дослідженнях дані про використання тенофовіру протягом пологового періоду збиралися як протягом короткого періоду часу, так і у високих дозах. Також можливо, що на фармакокінетику тенофовіру може впливати застосування кількох препаратів, а також метаболічні зміни, спричинені ВІЛ-інфекцією. Тому важливо пам'ятати, що наявні наразі дані не можуть точно відображати концентрації ліків, присутні у пацієнтів із хронічним гепатитом В. [33]

3.2. Анкетування.

3.2.1. Анкетування лікарів.

Стаж лікарів у опитуванні. Максимум лікарів мають досить великий стаж лікарської роботи: від 10 до 20 років (70%), 20% мали до 10 років, а 5% більше 20 років.

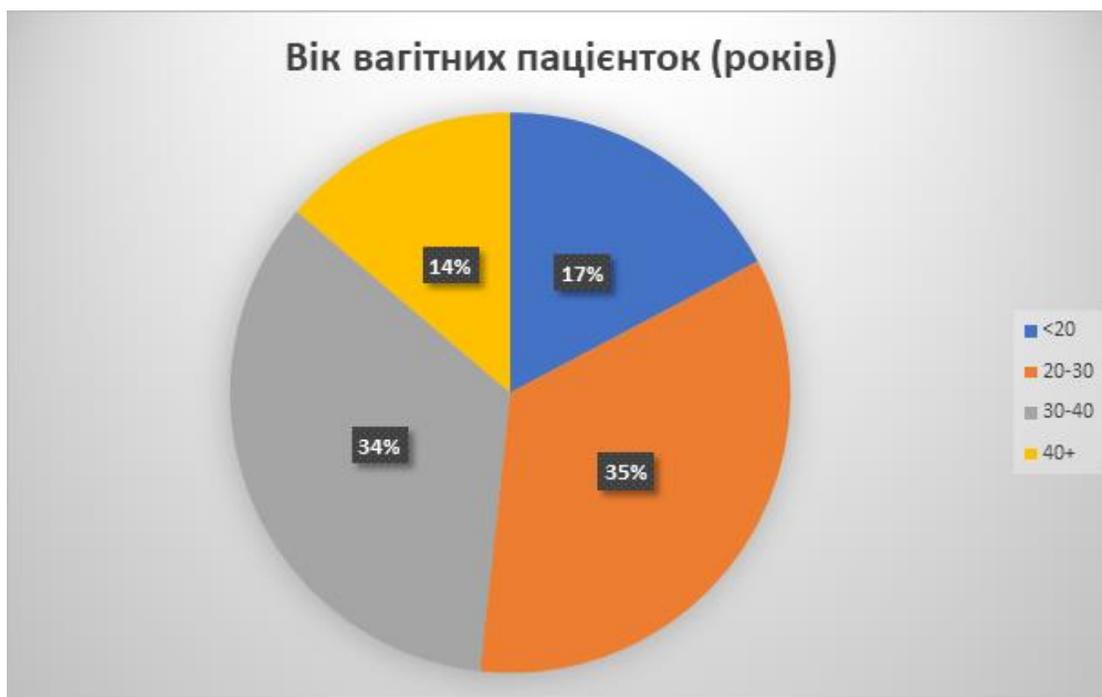


Рис. 3.3. Вікова група, яку найчастіше лікує від інфекції ВГВ.

Результати опитування свідчать про те, що поширеність інфекції ВГВ є однаковою у всіх вікових групах пацієнтів, які перебували під спостереженням.

Жінки, хворі на вірус гепатиту В, відчують симптоми, подібні до тих, що відчують чоловіки. Ці симптоми зазвичай помірні або відсутні, але вони можуть включати сильну втому, лихоманку, біль у суглобах, нудоту, блювоту, втрату апетиту, біль у животі, темну сечу, блідий кал та жовтяницю (жовтий колір шкіри та очей). Навіть якщо багато людей, особливо маленькі діти, не проявляють жодних симптомів, вони все ж здатні передавати вірус. Це серйозна причина для занепокоєння вагітних жінок, оскільки ВГВ може передаватися плоду. [34]

Найчастіші симптоми (якщо вони з'являються...):

- Слабкість та надзвичайна втома є симптомами втоми.
- Симптоми, пов'язані з грипом, включають лихоманку, головний біль та загальний біль.
- Розлад травлення, нудота, блювота, втрата апетиту, біль у шлунку або чутливість – все це симптоми проблем з травленням.
- Сеча темна, а кал світлий та глинистого кольору. Також спостерігаються зміни в сечовипусканні та кишечнику.
- Жовтяниця, часто відома як пожовтіння шкіри та білків очей, є симптомами жовтяниці.
- Сверблячий висип, відомий як кропив'янка, є шкірною реакцією.

Ми продемонстрували важкість перебігу вірусного гепатиту В, у жінок які перебували на стаціонарному лікуванні під час вагітності на рисунку 3.4.



Рисунок 3.4. Рівень важкості перебігу ВГВ інфекції у вагітних жінок, які перебували на лікуванні.

Перебіг клінічних проявів інфекції ВГВ у вагітних жінок часто не відрізняється від того, що спостерігається у жінок, які не вагітні. Загострення гепатиту під час вагітності трапляються рідко, але вони поширені після пологів. Існує кореляція між наявністю ВГВ у носія та підвищеним ризиком розвитку гестаційного цукрового діабету, передчасних пологів та викидня до пологів. У випадках, коли захворювання печінки не є важким, лікування може бути відкладено після пологів для жінок, інфікованих ВГВ, які зацікавлені у вагітності. З іншого боку, якщо у жінки є захворювання печінки середнього або важкого ступеня або якщо вона вагітніє під час отримання терапії, необхідно оцінити можливу небезпеку протівірусних препаратів порівняно з ризиками загострень гепатиту, які можуть призвести до печінкової декомпенсації, якщо лікування не проводити. Впровадження високоефективної пасивно-активної імунопрофілактики для новонароджених, яка передбачає використання імуноглобуліну проти гепатиту В та вакцини

проти гепатиту В, значно знизило частоту вертикальної передачі інфекції ВГВ. Тим не менш, залишковий ризик продовжує існувати в ситуаціях, коли рівень ДНК ВГВ у матері підвищений. Противірусні препарати, що приймаються протягом третього триместру вагітності, можуть бути додатковим заходом, який можна вжити для зменшення ймовірності інфікування новонароджених за цих конкретних обставин.

На запитання **якщо лікарі проводили фармакотерапію, чи застосовували тенофовір**, ми бачимо що даний лікарський засіб використовується доволі часто. Однак слід пам'ятати, що через брак інформації щодо безпеки тенофовіру під час вагітності, його призначають вагітним жінкам лише за певними показаннями (вірусний гепатит В, ВІЛ-інфекція), коли переваги для матері переважають можливі небезпеки для плода. З огляду на те, що він виділяється з грудним молоком і не рекомендується під час лактації, рішення приймає спеціаліст з інфекційних захворювань або акушер-гінеколог, враховуючи конкретні обставини кожного окремого випадку. Було доведено, що він успішно запобігає передачі ВІЛ, а комбінації з тенофовіром не збільшують ймовірність ускладнень вагітності. Однак дослідження, проведені на тваринах, не продемонстрували жодних прямих вроджених вад розвитку, а клінічних даних у людей все ще недостатньо.

Основні фактори, які слід враховувати:

У ситуаціях, коли переваги лікування ВІЛ великі, а ризики для потомства пом'якшені, це лікування призначається лише з метою лікування вагітних жінок, у яких діагностовано ВІЛ.

Незважаючи на брак інформації щодо впливу на плід, найновіші дослідження показують, що немає підвищеного ризику серйозних ускладнень під час вагітності або пологів.

Оскільки тенофовір виділяється з грудним молоком, його слід уникати під час годування груддю.

Міністерство охорони здоров'я та соціальних служб Сполучених Штатів Америки рекомендує ВІЛ-позитивним вагітним жінкам продовжувати приймати антиретровірусні препарати, включаючи тенофовір, за рекомендацією лікаря.

Консультація з лікарем: це рішення завжди має прийматися спільними зусиллями як спеціаліста з інфекційних захворювань, так і акушера-гінеколога, який спостерігає за вагітністю. Дуже велике значення має належна консультація клінічного фармацевта.



Рисунок 3.5. Частота наставання непередбачених побічних реакції при застосуванні фосфоміцину.

Побічні ефекти, переважно незначні, очікуються приблизно у 25% пацієнтів, яким вводили тенофовіру дизопроксилу фумарат. У клінічних випробуваннях за участю пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В, переважним побічним ефектом тенофовіру дизопроксилу фумарату була нудота, яка виникала у 5,4% випадків.

Випадки тяжкого загострення гепатиту були задокументовані у пацієнтів під час терапії, а також у тих, хто припинив лікування гепатиту В. Дослідження взаємодії проводилися лише на дорослих. Ймовірність взаємодії, опосередкованої CYP450, між тенофовіром та іншими фармацевтичними препаратами є мінімальною, виходячи з результатів досліджень *in vitro* та встановленого шляху виведення тенофовіру. Супутнє застосування не рекомендується. Тенофовіру дизопроксилу фумарат не слід застосовувати одночасно з іншими препаратами, що містять тенофовіру дизопроксилу фумарат або тенофовір алафенамід. Тенофовіру дизопроксилу фумарат не слід приймати одночасно з адефовіром дипівоксилем. Диданозин. Супутнє застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату та диданозину протипоказане. Фармацевтичні препарати виводяться нирками. Через ниркове виведення тенофовіру, одночасне застосування тенофовіру дизопроксилу фумарату з фармацевтичними препаратами, що зменшують ниркову фільтрацію або конкурують за активну канальцеву секрецію через транспортні білки hOAT 1, hOAT 3 або MRP 4 (такі як цидофовір), може підвищити рівень тенофовіру в сироватці крові та/або супутніх фармацевтичних препаратів. Тенофовіру дизопроксилу фумарат протипоказаний при одночасному або нещодавньому застосуванні нефротоксичних фармацевтичних препаратів. Цей список включає аміноглікозиди, амфотерицин В, фоскарнет, ганцикловір, пентамідин, ванкоміцин, цидофовір та інтерлейкін-2. Через потенційний вплив

такролімусу на функцію нирок рекомендується посилений моніторинг при одночасному застосуванні з тенофовіру дизопроксилу фумаратом.

3.2.2. Анкетування клінічних фармацевтів.



Рисунок 3.6. Стаж клінічних фармацевтів у опитуванні.

В наші дні більша частина фармацевтів досить молоді, та мають невеликий досвід роботи.

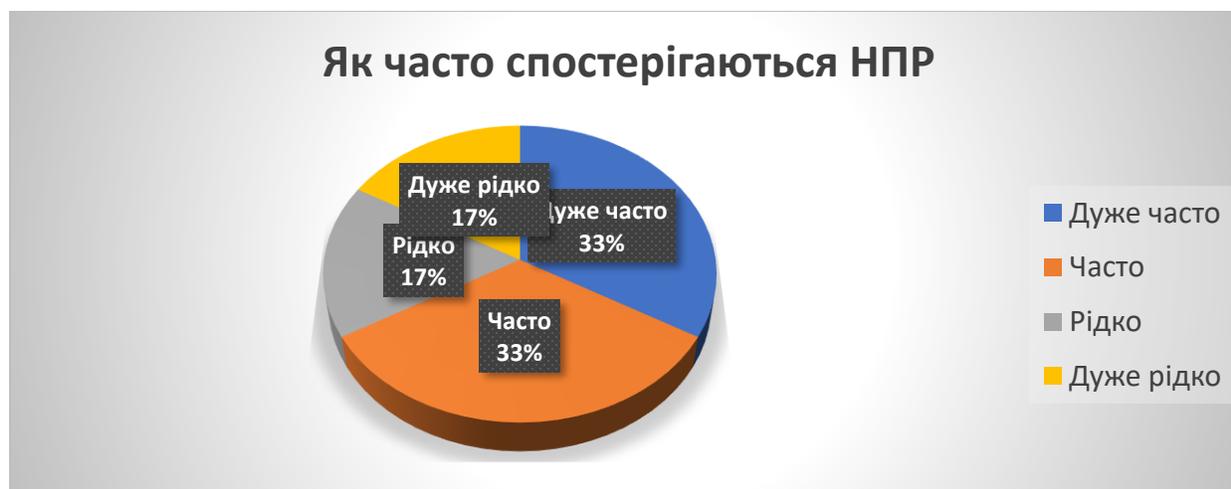


Рисунок 3.7. Частота помічених фармацевтами НПР у опитуванні.

Наведена таблиця НПР, пов'язаних з використанням тенофовіру дизопроксилу фумарату, на основі постмаркетингового аналізу та додаткового клінічного дослідження. [35]

Таблиця 3.2. Небажані побічні реакції тенофовіру у всіх зразках.

Класи органів та систем / частота	НПР
<i>порушення обміну речовин та харчування</i>	
Часто	Гіпофосфатемія ¹
Не дуже часто	Гіпокаліємія ¹
Рідко	Лактоацидоз
<i>нервова системи</i>	
Часто	Запаморочення
Не дуже часто	Головний біль
<i>З боку травної системи</i>	
Часто	Діарея, блювання, нудота
Не дуже часто	Біль у животі, здуття живота, метеоризм
Рідко	Панкреатит
<i>гепатобіліарна системи</i>	
Часто	Підвищення рівня трансаміназ
Рідко	Гепатит та жирова дегенерація печінки
<i>шкіра та з боку підшкірної целюлярної тканини</i>	

Часто	Висипання
Рідко	Ангіоневротичний набряк
<i>сполучна тканина та м'язово-скелетна системи</i>	
Часто	Зниження мінеральної щільності кісткової тканини
Не дуже часто	М'язова слабкість, можливий рабдоміоліз
Рідко	Остеомаляція (проявляється як біль у кістках та нечасто є однією з причин переломів), міопатія
<i>сечовидільна системи</i>	
Не дуже часто	Проксимальна ниркова тубулопатія, можливе підвищення креатиніну (наявність синдром Фанконі)
Рідко	Ниркова недостатність, гострий тубулярний некроз, нефрит (можлива наявність, включаючи гострий інтерстиціальний нефрит), нефрогенний нецукровий діабет
<i>порушення, пов'язані зі способом прийому та системні порушення</i>	
Часто	Астенія, втома

ВИСНОВКИ

Тенофовіру рекомендується для профілактики перинатальної передачі вірусу гепатиту В (HBV). Вважається ефективним та відносно безпечним, але застосовується лише якщо це явно необхідно, а користь для плода переважає ризик.

Тенофовір як антивірусний препарат має багато можливих взаємодій, серед найважливішого із препаратами, що впливають на функцію нирок або є нефротоксичними (наприклад, аміноглікозиди, НПЗЗ, амфотерицин В), вони можуть збільшити ризик ураження нирок.

Для покращення фармацевтичної опіки при використанні тенофовіру і вагітних потрібно враховувати фармакокінетичні та фармакодинамічні особливості даного ЛЗ, адже через збільшення об'єму крові та функції нирок під час вагітності організм швидше виводить тенофовір, що призводить до зниження експозиції препарату приблизно на 20-30% у третьому триместрі. Незважаючи на це, корекція дози зазвичай не потрібна.

SUMMARY

Tatarovska Anastasia

Features of pharmaceutical care for pregnant women when using tenofovir for the treatment of hepatitis B

Department of clinical pharmacology and clinical pharmacy

Scientific supervisor: assoc. prof. Polovynka Vladyslav

Keywords: tenofovir, pregnancy, hepatitis B.

Introduction. Infants born to mothers with hepatitis B have a greater than 90% chance of developing chronic hepatitis B if not treated properly at birth. Hepatitis B is a persistent viral infection of the liver that can cause cirrhosis and hepatocellular cancer, among other problems. Vertical transmission from an infected mother to her infant is the main cause of infection. Lamivudine, telbivudine, and tenofovir are three antiviral drugs that have been studied in pregnancy.

Materials and methods. Analysis of medical histories of women treated for HBV infections and questionnaires.

Results. Tenofovir is recommended for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV). It is considered effective and relatively safe, but should only be used if clearly needed and the benefits to the fetus outweigh the risks.

Conclusions. To improve pharmaceutical care when using tenofovir and pregnant women, it is necessary to take into account the pharmacokinetic and pharmacodynamic features of this drug, because due to the increase in blood volume and kidney function during pregnancy, the body eliminates tenofovir faster, which leads to a decrease in drug exposure by approximately 20-30% in the third trimester. Despite this, dose adjustment is usually not required.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ray G. Functional cure of chronic hepatitis B-hope or hype? *World J Hepatol.* 2024 Sep 27;16(9):1199-1205. doi: 10.4254/wjh.v16.i9.1199. PMID: 39351521; PMCID: PMC11438592.
2. Mayran C, Foulongne V, Van de Perre P, Fournier-Wirth C, Molès JP, Cantaloube JF. Rapid Diagnostic Test for Hepatitis B Virus Viral Load Based on Recombinase Polymerase Amplification Combined with a Lateral Flow Read-Out. *Diagnostics (Basel).* 2022 Mar 2;12(3):621. doi: 10.3390/diagnostics12030621. PMID: 35328174; PMCID: PMC8946908.
3. Avulakunta I, Balasundaram P, Rechnitzer A, Morgan-Joseph T, Nafday S. A Improving Birth-dose Hepatitis-B Vaccination in a Tertiary Level IV Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatr Qual Saf.* 2023 Oct 7;8(5):e693. doi: 10.1097/pq9.0000000000000693. PMID: 37818203; PMCID: PMC10561802.
4. Alexopoulou A, Karayiannis P. HBeAg negative variants and their role in the natural history of chronic hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2024 Jun 28;20(24):7644-52. doi: 10.3748/wjg.v20.i24.7644. PMID: 24976702; PMCID: PMC4069293.
5. Mutimer D, Atabani SF, Brown M, Logan J, Kelgeri C. Determinants of HBeAg loss during follow-up of a multiethnic pediatric cohort. *J Med Virol.* 2024 Oct;96(10):e29936. doi: 10.1002/jmv.29936. PMID: 39323085.
6. Feng Z, Fu J, Tang L, Bao C, Liu H, Liu K, Yang T, Yuan JH, Zhou CB, Zhang C, Xu R, Wang FS. HBeAg induces neutrophils activation impairing NK cells function in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Int.* 2024 Aug;18(4):1122-1134. doi: 10.1007/s12072-024-10689-z. Epub 2024 Jun 3. PMID: 38829576.
7. Padarath K, Deroubaix A, Kramvis A. The Complex Role of HBeAg and Its Precursors in the Pathway to Hepatocellular Carcinoma. *Viruses.* 2023 Mar 27;15(4):857. doi: 10.3390/v15040857. PMID: 37112837; PMCID: PMC10144019.

8. Chalid MT, Turyadi, Ie SI, Sjahril R, Wahyuni R, Nasrum Massi M, Muljono DH. A cautionary note to hepatitis B e antigen (HBeAg)-negative test results in pregnant women in an area prevalent of HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Med Virol.* 2023 Jan;95(1):e28125. doi: 10.1002/jmv.28125. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36064856; PMCID: PMC10087600.
9. Angata K, Wagatsuma T, Togayachi A, Sato T, Sogabe M, Tajiri K, Ozawa T, Nagashima I, Shimizu H, Iijima S, Korenaga M, Kuno A, Kaji H, Mizokami M, Narimatsu H. O-glycosylated HBsAg peptide can induce specific antibody neutralizing HBV infection. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2022 Jan;1866(1):130020. doi: 10.1016/j.bbagen.2021.130020. Epub 2021 Sep 25. PMID: 34582939.
10. Murata A, Angata K, Sogabe M, Sato S, Ichida T, Narimatsu H, Genda T. Serum O-glycosylated hepatitis B surface antigen levels in patients with chronic hepatitis B during nucleos(t)ide analog therapy. *BMC Gastroenterol.* 2022 May 31;22(1):270. doi: 10.1186/s12876-022-02352-4. PMID: 35641912; PMCID: PMC9153111.
11. Ming A, Zhao J, Liu Y, Wang Y, Wang X, Li J, Zhang L. O-glycosylation in viruses: A sweet tango. *mLife.* 2024 Mar 25;3(1):57-73. doi: 10.1002/mlf2.12105. PMID: 38827513; PMCID: PMC11139210.
12. Wei, L., Ploss, A. Hepatitis B virus cccDNA is formed through distinct repair processes of each strand. *Nat Commun* 12, 1591 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21850-9>
13. Wei L, Ploss A. Core components of DNA lagging strand synthesis machinery are essential for hepatitis B virus cccDNA formation. *Nat Microbiol.* 2020 May;5(5):715-726. doi: 10.1038/s41564-020-0678-0. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32152586; PMCID: PMC7190442.

14. Cai D, et al. Characterization of the termini of cytoplasmic hepatitis B virus deproteinated relaxed circular DNA. *J Virol.* 2020;95:e00922–20. doi: 10.1128/JVI.00922-20.
15. Zhao Q, Chang J, Rijnbrand R, Lam AM, Sofia MJ, Cuconati A, Guo JT. Pregenomic RNA Launch Hepatitis B Virus Replication System Facilitates the Mechanistic Study of Antiviral Agents and Drug-Resistant Variants on Covalently Closed Circular DNA Synthesis. *J Virol.* 2022 Dec 21;96(24):e0115022. doi: 10.1128/jvi.01150-22. Epub 2022 Nov 30. PMID: 36448800; PMCID: PMC9769369.
16. Hong X, Mendenhall MA, Hu J. Detection of Hepatitis B Virus Covalently Closed Circular DNA and Intermediates in Its Formation. *Methods Mol Biol.* 2024;2837:99-111. doi: 10.1007/978-1-0716-4027-2_9. PMID: 39044078; PMCID: PMC12258535.
17. Hong X, Kawasaki YI, Menne S, Hu J. Host cell-dependent late entry step as determinant of hepatitis B virus infection. *PLoS Pathog.* 2022 Jun 17;18(6):e1010633. doi: 10.1371/journal.ppat.1010633. PMID: 35714170; PMCID: PMC9246237.
18. Ruiz-Extremera Á, Díaz-Alcázar MDM, Muñoz-Gámez JA, Cabrera-Lafuente M, Martín E, Arias-Llorente RP, Carretero P, Gallo-Vallejo JL, Romero-Narbona F, Salmerón-Ruiz MA, Alonso-Diaz C, Maese-Heredia R, Cerrillos L, Fernández-Alonso AM, Camarena C, Aguayo J, Sánchez-Forte M, Rodríguez-Maresca M, Pérez-Rivilla A, Quiles-Pérez R, Muñoz de Rueda P, Expósito-Ruiz M, García F, Salmerón J. Seroprevalence and epidemiology of hepatitis B and C viruses in pregnant women in Spain. Risk factors for vertical transmission. *PLoS One.* 2020;15:e0233528. doi: 10.1371/journal.pone.0233528.

19. Lao TT. Hepatitis B - chronic carrier status and pregnancy outcomes: An obstetric perspective. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020;68:66–77. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2020.03.006.
20. Kassaw B, Abera N, Legesse T, Workineh A, Ambaw G. Sero-prevalence and associated factors of hepatitis B virus among pregnant women in Hawassa city public hospitals, Southern Ethiopia: Cross-sectional study design. *SAGE Open Med.* 2022 Dec 6;10:20503121221140778. doi: 10.1177/20503121221140778. PMID: 36505974; PMCID: PMC9730001.
21. Jiang R, Wang T, Yao Y, Zhou F, Huang X. Hepatitis B infection and intrahepatic cholestasis of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020 Jul 31;99(31):e21416. doi: 10.1097/MD.00000000000021416. PMID: 32756142; PMCID: PMC7402766.
22. Sun WC, Tang PL, Chen WC, Tsay FW, Wang HM, Tsai TJ, Kao SS, Cheng JS, Tsai WL. Hepatitis B Virus Screening Before Cancer Chemotherapy in Taiwan: A Nationwide Population-Based Study. *Front Med (Lausanne).* 2021 Jul 15;8:657109. doi: 10.3389/fmed.2021.657109. PMID: 34336877; PMCID: PMC8319464.
23. Ceesay A, Bouherrou K, Tan BK, Lemoine M, Ndow G, Testoni B, Chemin I. Viral Diagnosis of Hepatitis B and Delta: What We Know and What Is Still Required? Specific Focus on Low- and Middle-Income Countries. *Microorganisms.* 2022 Oct 22;10(11):2096. doi: 10.3390/microorganisms10112096. PMID: 36363693; PMCID: PMC9694472.
24. Malik GF, Zakaria N, Majeed MI, Ismail FW. Viral Hepatitis - The Road Traveled and the Journey Remaining. *Hepat Med.* 2022 Mar 9;14:13-26. doi: 10.2147/HMER.S352568. PMID: 35300491; PMCID: PMC8922334.
25. Lau KCK, Burak KW, Coffin CS. Impact of Hepatitis B Virus Genetic Variation, Integration, and Lymphotropism in Antiviral Treatment and Oncogenesis.

Microorganisms. 2020 Sep 24;8(10):1470. doi: 10.3390/microorganisms8101470. PMID: 32987867; PMCID: PMC7599633.

26. Erturk US, Mete B, Ozaras R, Saltoglu N, Balkan II, Mert A, Kacmaz B, Saglam O, Guney B, Sayman OA, Tabak F. Plasma and Breast Milk Pharmacokinetics of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Nursing Mother with Chronic Hepatitis B-Infant Pairs. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021 Sep 17;65(10):e0111021. doi: 10.1128/AAC.01110-21. Epub 2021 Jul 26. PMID: 34310204; PMCID: PMC8448110.

27. Costa B, Gouveia MJ, Vale N. Safety and Efficacy of Antiviral Drugs and Vaccines in Pregnant Women: Insights from Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling and Integration of Viral Infection Dynamics. *Vaccines (Basel).* 2024 Jul 16;12(7):782. doi: 10.3390/vaccines12070782. PMID: 39066420; PMCID: PMC11281481.

28. Kallia V, Schinas G, Karagiannopoulos G, Akinosoglou K. Efficacy and Safety of Antivirals in Lactating Women with Herpesviridae Infections: A Systematic Review. *Viruses.* 2025 Apr 7;17(4):538. doi: 10.3390/v17040538. PMID: 40284981; PMCID: PMC12031584.

29. Liu J, Zeng Q, Ji F, Ren H, Zhang W, Li L, Zhao Y; Infectious Diseases Physicians Branch, Chinese Medical Doctor Association and Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Chinese Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Mother-to-child Transmission of Hepatitis B Virus (Version 2024). *J Clin Transl Hepatol.* 2024 Nov 28;12(11):975-983. doi: 10.14218/JCTH.2024.00258. Epub 2024 Oct 29. PMID: 39544248; PMCID: PMC11557363.

30. Powell AM, Knott-Grasso MA, Anderson J, Livingston A, Rosenblum N, Sturdivant H, Byrnes KC, Martel K, Sheffield JS, Golden WC, Agwu AL. Infant feeding for people living with HIV in high resource settings: a multi-disciplinary

approach with best practices to maximise risk reduction. *Lancet Reg Health Am*. 2023 May 29;22:100509. doi: 10.1016/j.lana.2023.100509. PMID: 37287494; PMCID: PMC10242550.

31. Evon DM, Lin HS, Khalili M, Wahed AS, Yim C, Fontana RJ, Hoofnagle JH; Hepatitis B Research Network (HBRN). Symptoms of Liver Disease During Tenofovir Therapy With or Without Peginterferon: Results from the Hepatitis B Research Network Immune Active Trial. *Dig Dis Sci*. 2023 Dec;68(12):4499-4510. doi: 10.1007/s10620-023-08108-8. Epub 2023 Oct 7. PMID: 37804353; PMCID: PMC11149619.

32. Bazinet M, Pântea V, Placinta G, Moscalu I, Cebotarescu V, Cojuhari L, Jimbei P, Iarovoi L, Smesnoi V, Musteata T, Jucov A, Dittmer U, Krawczyk A, Vaillant A. Safety and Efficacy of 48 Weeks REP 2139 or REP 2165, Tenofovir Disoproxil, and Pegylated Interferon Alfa-2a in Patients With Chronic HBV Infection Naïve to Nucleos(t)ide Therapy. *Gastroenterology*. 2020 Jun;158(8):2180-2194. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.058. Epub 2020 Mar 6. PMID: 32147484.

33. Feld JJ, Wahed AS, Fried M, Ghany MG, Di Bisceglie AM, Perrillo RP, Khalili M, Yang X, Belle SH, Janssen HLA, Terrault N, Lok AS; Hepatitis B Research Network (HBRN). Withdrawal of Long-Term Nucleotide Analog Therapy in Chronic Hepatitis B: Outcomes From the Withdrawal Phase of the HBRN Immune Active Treatment Trial. *Am J Gastroenterol*. 2023 Jul 1;118(7):1226-1236. doi: 10.14309/ajg.0000000000002176. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36728214; PMCID: PMC10298187.

34. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/hepatitis-b/symptoms-causes/syc-20366802>

35. 2026 /
<https://tabletki.ua/uk/%D0%A2%D0%B5%D0%BD%D0%BE%D1%84%D0%BE%D0%B2%D0%B8%D1%80%D0%B0->

%D0%B4%D0%B8%D0%B7%D0%BE%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%BA
%D1%81%D0%B8%D0%BB%D0%B0-
%D1%84%D1%83%D0%BC%D0%B0%D1%80%D0%B0%D1%82/32913/#%D
0%9E%D1%81%D0%BE%D0%B1%D0%BB%D0%B8%D0%B2%D0%BE%D1
%81%D1%82%D1%96_%D1%89%D0%BE%D0%B4%D0%BE_%D0%B7%D0
%B0%D1%81%D1%82%D0%BE%D1%81%D1%83%D0%B2%D0%B0%D0%B
D%D0%BD%D1%8F

ДОДАТКИ

ОСОБЛИВОСТІ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ВАГІТНИХ ЖІНОК ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ТЕНОФОВІРУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕПАТИТУ В

Татаровська А.В., Половинка В.О.

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Вступ. Немовлята, народжені матерями з гепатитом В, мають понад 90% ймовірність розвитку хронічного гепатиту В, якщо їх не лікувати належним чином при народженні. Гепатит В – це стійка вірусна інфекція печінки, яка може спричинити цироз та гепатоцелюлярний рак, серед інших проблем. Вертикальна передача від інфікованої матері до немовляти є основною причиною зараження. Вертикальна передача може відбуватися в 1–14% випадків навіть за умови імунопрофілактики у немовлят. Мета цієї статті – надати стислий огляд механізмів та факторів ризику, пов'язаних з вертикальною передачею, а також профілактичні заходи з використанням протівірусних препаратів та імунопрофілактики. Внутрішньоутробна та перинатальна передача вірусу є прикладами механізмів вертикальної передачі. Ймовірність передачі збільшується при високому вірусному навантаженні HBV та наявності HBeAg. Як комбінована вакцина, так і імуноглобулін проти гепатиту В, що вводяться при народженні, а також HBIG, що вводяться матерям протягом третього триместру, знижують ризик передачі.

Ламівудин, телбівудин та тенофовір – це три протівірусні препарати, які досліджувалися під час вагітності. Усі вони мають хороші профілі безпеки та продемонстрували помітне зниження вірусного навантаження та вертикальної передачі. Нарешті, використання імунопрофілактики та протівірусних препаратів може зупинити вертикальну передачу HBV. Протівірусну терапію рекомендується матерям, у яких рівень вірусного захворювання гепатиту В (HBV) перевищує 1×10^6 копій/мл протягом третього триместру.

Мета. здійснити клініко-фармацевтичне оцінювання раціональності вибору та застосування вагітних жінок при застосуванні тенофовіру для лікування гепатиту В, а також сформулювати алгоритм дій якісної й ефективної фармацевтичної опіки.