

Könyvtárként az NLM hozzáférést biztosít a tudományos irodalomhoz. Az NLM adatbázisába való felvétel nem jelenti azt, hogy az NLM vagy a National Institutes of Health jóváhagyja vagy elfogadja a tartalmat.

Tudjon meg többet: [PMC Jogi nyilatkozat](#) | [PMC szerzői jogi nyilatkozat](#)



[Mikroorganizmusok](#). 2023 May; 11(5): 1140.

Online közzététel 2023 Apr 27. doi: [10.3390/microorganisms11051140](https://doi.org/10.3390/microorganisms11051140)

PMCID: PMC10221798 PMID: [37317114](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37317114/)

A hepatitis B vírus vertikális átvitele - frissítés

[Diana di Filippo Villa](#) és [Maria-Cristina Navas](#)^{*}

Isabelle Chemin, tudományos szerkesztő és Flor H. Pujol, tudományos szerkesztő

Absztrakt

A hepatitis B-vírus (HBV) fertőzés a világ egyik legnagyobb közegészségügyi problémája. Körülbelül 296 millió ember krónikusan fertőzött. **Az endémiás területeken a vertikális átvitel a terjedés gyakori útja.** A HBV vertikális átvitelének megelőzésére számos stratégia létezik, mint például a terhesség harmadik trimeszterében végzett antivirális kezelés és az újszülöttek immunprofilaxisa, amely magában foglalja a hepatitis B immunglobulin (HBIG) és a HBV-vakcina adását. Ennek ellenére a HBeAg-pozitív anyától és/vagy magas vírusterheléssel született csecsemők akár 30%-ánál is előfordulhat az immunprofilaxis kudarca. Ezért a HBV vertikális átvitelének kezelése és megelőzése kiemelkedő jelentőségű. Ebben a cikkben áttekintést adtunk a vertikális átvitel epidemiológiájáról, patogenezisének mechanizmusairól és kockázati tényezőiről, valamint a fertőzés megelőzésére alkalmazott stratégiákról.

Kulcsszavak: hepatitis B vírus (HBV), vertikális átvitel, kockázati tényezők, immunprofilaxis, vírusellenes kezelés, perifériás vér monocelluláris sejtjei (PBMC).

1. Bevezetés

A hepatitis B vírus (HBV) jelentős közegészségügyi probléma, amely világszerte mintegy 2 milliárd embert érint. Közülük 296 millióan krónikusan fertőzöttek [1]. Az Egészségügyi Világszervezet 2017-ben célul tűzte ki a vírusos hepatitis 2030-ig történő felszámolását, ami a 2015-ös alapértékhez képest az incidencia 90%-os csökkenését és a májjal összefüggő halálozások 65%-os re-dukcióját jelenti [2].

A HBV a *Hepadnaviridae* családba tartozó hepatotrop vírus. A vírus genomja egy DNS, amely kb. 3,2 Kb, amely négy egymást átfedő nyitott olvasókeretet (ORF) tartalmaz: Az S/preS ORF a hepatitis B felszíni antigén (HBsAg) három formáját kódolja: a hosszú (HBsAg-L), a közepes (HBsAg-M) és a kicsi (HBsAg-S) formát. Az X ORF-ből íródik át az X szabályozó fehérje (HBx); a P ORF a vírus DNS-polimerázt kódolja; a C ORF pedig a core fehérjét (HBcAg) és egy rokon fehérjét kódolja, amely az e

antigén (HBeAg) néven ismert szekretált fehérje prekursora [3,4].

A HBV-fertőzés diagnózisát a molekuláris és szerológiai markerek kimutatásával állítják fel: vírus-DNS, HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe és anti-HBc (IgM és összes antitest) (1. táblázat).

1. táblázat

A HBV-fertőzés szerológiai és molekuláris markerei.

	Markerek	Klinikai jelentőség
HBsAg		A fertőzés első szerológiai markere; a tünetek megjelenése előtt 3 héttel kimutatható. A e marker ≥ 6 hónapig tartó pozitivitása krónikusságot jelez.
HBeAg		A tünetek kialakulása előtt 3-6 héttel kimutatható; magas szintű vírusreplikáció és az immuntoleranciához kapcsolódik.
Anti-HBs		Kimutatható 1-3 hónappal a vakcinázás után (antitesttiter >10 mIU/mL) vagy a vakcinázás után az akut fertőzés klinikai rendeződése. Ez a két állapot megkülönböztethető az anti-HBc-Total kimutatásával, amely a HBV-fertőzötteknél jelen van, a vakcinázottaknál azonban nincs.
IgM anti-HBc		Akut fertőzés vagy friss fertőzés jelzője; a tünetek megjelenésekor jelenik meg, és a fertőzést követően akár 32 hétig is fennáll. Kivételes esetben krónikus hepatitis B esetén a fellángolás során újra megjelenhet.
Teljes anti-HBc		A korábbi vagy folyamatban lévő HBV-fertőzés jelzője; élethosszig fennmarad.
Anti-HBe		A felbontás jelzője, ha anti-HBs-szel együtt észlelik. A krónikus fertőzés 3. és 4. fázisában jelen lévő marker.
HBV DNS		Vírusreplikáció (IU/ml).

Hepatitis B felszíni antigén (HBsAg); Hepatitis B e antigén (HBeAg); Hepatitis B felszíni antigén elleni antitest (Anti-HBs); Hepatitis B e antigén elleni antitest (Anti-HBe); Hepatitis B magantigén elleni összes antitest (Összes anti-HBc); Hepatitis B magantigén elleni IgM antitest (IgM anti-HBc).

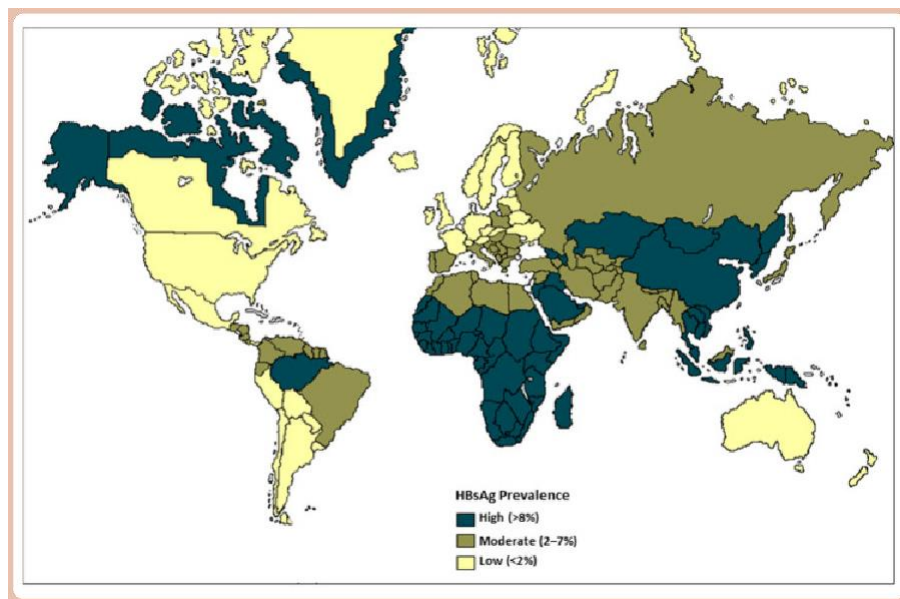
Az átvitel négy útját írták le: (1) parenterális, azaz transfúzió, újrahasznált fecskendők és tűk, valamint vérrel való érintkezés útján; (2) szexuális; (3) vertikális; (4) horizontális, azaz testnedvekkel, például nyállal, közös fogkefével és váladékozó bőrelváltozásokkal való érintkezés útján [3].

A magas endémiájú területeken (Afrika és Délkelet-Ázsia) a HBV-fertőzést túlnyomórészt a perinatális időszakban vagy a korai gyermekkorban szerzik meg [5,6]. A HBeAg-pozitív anyától született csecsemők mintegy 70-90%-a aktív és passzív immunizáció hiányában krónikusan fertőzötté válik [6,7,8]. Ez a kockázat jelentősen csökken, ha az újszülött életének első 12 órájában hepatitis B immunglobulinnal (HBIG) együtt HBV-vakcinát adnak, valamint az anya szülés előtti antivirális kezelését. Mindazonáltal az immunprofilaxis egyes esetekben nem 100%-os védelmet nyújt, sőt, a csecsemők 8%-30%-a fertőződhet [8,9,10,11]. Az immunprofilaxis sikertelensége a HBeAg pozitivitásával és az anya magas vírusterhelésével függ össze, ami növeli a vertikális átvitel kockázatát.

2. A HBV fertőzés epidemiológiája

A legfrissebb becslések szerint világszerte körülbelül kétmilliárd embernél van bizonyíték a HBV korábbi vagy jelenlegi jelenlétére; 296 millió ember krónikusan fertőzött, és évente közel 820 000 ember hal meg HBV-vel összefüggő májbetegségben [1,12]. A HBsAg általános prevalenciája az emberi populáció 3,9%-a; ez azonban országonként változik, és a viselkedési, környezeti, gazdasági, geopolitikai és gazdaszerkezeti tényezők összetett kölcsönhatásától függ.

A HBV-fertőzés három járványügyi mintázatát állapították meg a HBsAg általános népességben való előfordulása szerint: alacsony endémiás (<2%; Amerikai Egyesült Államok (USA), Kanada, Nyugat-Európa és Dél-Amerika néhány országa), közepes (2-7%; Közel-Kelet, Kelet-Európa, Alaszka, Grönland, Csendes-óceáni szigetek, Közép-Amerika és Dél-Amerika) és magas ($\geq 8\%$; többek között Kína, Afrika szubszaharai része és az Amazonas-medence) [6,12]. A HBV-endémiában mutatkozó eltérések gyakran korrelálnak az átvitel uralkodó módjával is (1. ábra).



1. ábra

A krónikus HBV globális prevalenciája. A forrásból adaptálva: Centers for Disease Control (CDC) 2020.

Egy erősen endémiás környezetben a hepatitis B-fertőzés legtöbb esete vertikális átvitel (anyáról gyermekre történő fertőzés) és horizontális átvitel (fertőzött családtagokkal való érintkezés) miatt következik be [13,14,15,16,17,18,19]. Becslések szerint a világ népességének 45%-a él a HBV-fertőzés szempontjából endémiás területeken. Az ázsiai és afrikai országokban a vertikális transzmisszió gyakori útvonal, mivel a nők jelentős része szüléskor erősen fertőzőképes, ami a HBeAg-pozitivitással és a magas vírusterheléssel függ össze. Valóban, a HBsAg prevalenciája a szülőképes korú nők körében Kína négy tartományában magasabb volt, mint az országos átlagos prevalencia az azonos korú nők körében (11,8% vs. 6,6%). A HBsAg prevalenciája a 15 és 19 év közötti nők körében 5,21% volt (IC 4,05-6,36), a 40 év feletti nőknél pedig szignifikánsan magasabb (11,83%; IC 10,06-13,59). Ez valószínűleg annak köszönhető, hogy az idősebb nők az általános védőoltási program előtt fertőződtek meg [19]. Hasonló eredményeket találtak Afrika különböző régióiban, ahol a HBsAg prevalencia rangja a terhes nők körében a következő volt 6,3-15,5% Nyugat-Afrikában, 7,7-9,2% Közép-Afrikában és 3,9-14,2% [18] Kelet- és Dél-Afrikában.

Tekintettel arra, hogy a HBsAg prevalenciája a terhes nőkben országonként jelentősen eltér, egyes tanulmányok szerint a perinatális fertőzés kockázata alacsonyabb lehet néhány afrikai országban, és a horizontális átvitel lenne a leggyakoribb [15,17]. Mindenesetre a krónikus HBV prevalenciája fertőzés ezekben az endémiás régiókban veszélyezteti az anyák egészségét és az anyáról gyermekre történő átvitel kockázatát. A jelentés az etnikai hovatartozással, a társadalmi-gazdasági státusszal és az iskolázottsági szinttel kapcsolatos sebezhetőség feltételeit mutatja be.

Az Amazonas-medence a HBV-fertőzés szempontjából is magas endémiájú régió [20,21,22,23,24,25]. A magas HBV-prevalencia okai nem teljesen tisztázottak, de valószínűleg többtényezős problémáról van szó: a terhesség korábbi életkora (ami a CHB-ben szenvedő nők körében a magas anyai vírusterhelés nagyobb valószínűségével függ össze); zsúfolt házak; kisgyermek etetése az anyák által korábban megrágott ételekkel; vérrel-vérrel való érintkezést kiváltó gyakorlatok, beleértve a rituális testmódosítást vagy a sebhelyfestést; nem megfelelő hozzáférés az időben történő védőoltáshoz; valamint a hatékony elsődleges egészségügyi ellátás, promóciós és megelőzési programok hiánya [26,27]. A perui Amazonas vidékén letelepedett 42 őslakos populáció közül 6-ban végeztek keresztmetszeti vizsgálatot. A HBsAg prevalenciája a terhes nők körében 2,11% (11/522), az anti-HBc prevalenciája pedig 42,06% (522/1241) volt, ami azt jelzi, hogy a lakosság jelentős része ki van téve a vírusnak [24]. Másrészt a vizsgálat kimutatta, hogy a terhes nők anti-HBc-pozitivitása összefüggésbe hozható a terhességkori életkorral, az első szexuális együttlét <16 évesen, a biszexuális partnerekkel és az óvszerhasználat hiányával.

A braziliai Amazonas vidékén, a Javari-völgyben, a Curuçá és Itaquai folyó medencéjében élő őslakos népesség körében végzett vizsgálat leírta a HBV-fertőzés markereit. Összesen 180 széruminatát elemeztek, amelyeket 87 (48,3%) férfitól és 93 (51,7%) nőtől vettek. A HBV-fertőzés előfordulási gyakorisága az ORF S kimutatás (PCR) szerint 50,6% (44/87) volt a férfiaknál és 51,6% (48/93) a nőknél. E nők 21,5%-a (20/93) volt terhes és 75%-a (15/20) HBV-pozitív, ami statisztikai különbséget ($p = 0,009$) mutat a nem terhes nők HBV-fertőzésének prevalenciájához képest (40,4% (21/52)) [23]. A HBV molekuláris markerek prevalenciája a terhes nőknél megerősíti a vertikális HBV átvitel megelőzésének fontosságát az Amazonas régió lakosságában.

A kolumbiai Amazonas állam 37 őslakos közösségének 1275 gyermekén és 572 anyján végeztek érdekes elemzést a HBV-fertőzésről [25]. Az anyák és a gyermekek átlagéletkora $32 \pm 8,3$ év (16 és 59 év közötti tartomány), illetve 5 ± 3 év (6 hónap és 11 év közötti tartomány) volt. Az anti-HBc prevalenciája az anyák körében 30,9% (176/572) volt, és 9% (52/572) volt pozitív mind az anti-HBc, mind a HBsAg markerre. Míg a gyermekek 3,6%-a (46/1275) pozitív volt anti-HBc markerre és 0,5%-a (7/1275) HBsAg-ra is pozitív volt. A gyermekeknél megfigyelt alacsony HBsAg-prevalencia megerősítette a hepatitis B elleni védőoltási program hatékonyságát ebben a populációban; azonban a HBV-fertőzés gyakorisága még mindig magas az 1994 előtt születettek körében, amikor az általános védőoltás megkezdődött, ahogyan azt ezeknél az őshonos anyáknál is jelentették. Ez a megállapítás a vertikális átvitel kockázatára utalhat, amely a gyermekek teljes körű és időben történő immunprofilaxisának hiányában megnövekedhet. Ez a tanulmány valóban kimutatta, hogy a HBsAg-pozitív anyától való születés 2,5-szeresére növeli annak kockázatát, hogy a gyermek HBsAg+ legyen (OR = 2,45, 95% CI 1,33-4,46). Továbbá Garcia D és munkatársai elemezték a populáció oltási nyilvántartását, és arról számoltak be, hogy az időben beoltott (születési dózis, valamint 2, 4 és 6 hónapos korban beadott dózisok) gyermekeknél 70%-kal kisebb volt a HBV-fertőzés kockázata azokhoz képest, akik nem kaptak oltást (OR = 0,23, 95% CI 0,09-0,51) [28].

Egy nemrégiben végzett élvonalbeli vizsgálat fontos előrelépéseket mutatott be a hepatitis B felszámolásának céljának elérésében Kolumbiában [29]. A tanulmány a HBV anyáról gyermekre történő átvitelének ellenőrzésére irányuló kétfázisú megközelítés megvalósíthatóságát értékelte ebben az

országban. Az első fázisban a HBV-átvitel legnagyobb kockázatával rendelkező településeket azonosították, olyan változókat figyelembe véve, mint a terhes nőknél 1000 före jutó HBV-fertőzések száma, a pentavalens vakcina harmadik dózisával való lefedettség, az egészségügyi központokban zajló szülések aránya és a szeroprevalencia-adatok. A hepatitis B kockázata megnövekedett azokban a településekben, ahol a hepatitis B-immunizációval való lefedettség alacsony és/vagy az egészségügyi központokban történő szülések <90%-a. Az elemzés második része a HBV-fertőzés legnagyobb kockázatával rendelkező 36 településen a 5-10 éves gyermekek körében végzett szerológiai háztartási felmérést tartalmazott. Összesen 3203 gyermeket vizsgáltak meg ezekből a településekből. A HBsAg-t a 3203 minta egyikében sem mutatták ki, ami <0,1%-os felső 90%-os konfidenciahatárral <0,1%-os prevalenciát eredményezett [29]. Fontos, hogy a tanulmány arról számolt be, hogy még mindig vannak olyan populációk, amelyekben alacsony az oltási lefedettség, például az otthon született gyermekek és az őslakos közösségek. Ez az eredmény azt sugallja, hogy a kulturális hagyományok és/vagy az egészségügyi rendszerhez való hozzáférés akadályai hozzájárulhatnak a hepatitis B magasabb prevalenciájához, amelyről ezekben a közösségekben számoltak be. Összességében a tanulmány eredményei azt jelezhetik, hogy Kolumbia valószínűleg jó úton halad a HBV anyáról gyermekekre történő átvitelének megszüntetése felé; azonban szükség van a terhesség alatti szűrés megerősítésére, az időben történő oltáshoz való hozzáférés biztosítására, a HBV-fertőzés terhes nők körében történő nyomon követésére szolgáló rendszerek létrehozására és a HBsAg-pozitív nők által született csecsemők utóvizsgálatának befejezésére.

A közepesen endémiás régiókban, mint például Nyugat-Európában, a HBV-fertőzés legtöbb esetét szexuális úton szerzik meg. Olaszországban, Oroszországban és Törökországban a krónikus hepatitis B prevalenciája 3% és 10% között mozog, és a nem biztonságos injekciók jelentik a HBV átvitelének egyik fő útvonalát [30,31]. Érdekes módon a HBsAg prevalenciája a nyugat- és délnyugat-európai országok terhes nőiben 0,1-4,4% [32], Iránban 1,18- 4,3% [33] és Dél-Amerika néhány országában (Peru, Venezuela, Brazília, Argentína és Kolumbia) 0,2-3,8% volt. Ez összhangban van a vertikális átvitel alacsony gyakoriságával ezekben a régiókban [28,34,35,36]. Másrészt az alacsony általános prevalenciájú régiókban, mint például Kelet-Európában és Észak-Amerikában, az injekciós kábítószer-használók a legfertőzöttebb népesség. A HBV-fertőzés szempontjából fokozott kockázatnak kitett egyéb populációk a börtönviseltek, a férfiakkal szexuális kapcsolatot létesítő férfiak, a szexmunkások és a hajléktalanok [37]. A terhes nőknél végzett vizsgálatok 0,3% és 2,4% közötti HBsAg-prevalenciáról számoltak be [38,39] az USA-ban, 0,76% és 0,85% között Ausztráliában [40], valamint 1,4 és 1,5% között Japánban [41]. Ezért a vertikális átvitel ezekben a régiókban nem tűnik relevánsnak.

3. A HBV vertikális transzmissziójának felfedezése

Saint-Vel 1862-ben Martinique-ban terhes nők súlyos hepatitiséről szóló jelentése megalapozta a HBV-fertőzés terhesség alatti hatásainak tanulmányozását [42]. A HBV vertikális átvitelének lehetőségét azonban csak 1954-ben vették fontolóra, egy olyan csecsemőről szóló jelentés alapján, akiknél az élet első két hónapjában hepatitis alakult ki, valamint annak a bizonyítéknak az alapján, hogy egyes anyák a HBV "csendes hordozói"; ez a fertőzés anyai átvitelének problémája szempontjából releváns volt [43]. Később egy, az USA-ban és Európában végzett prospektív vizsgálat kimutatta, hogy a terhesség végén vagy a szülés után heveny hepatitis B-ben szenvedő anyák csecsemőinek kétharmadánál a születést követő egy-hat hónapon belül fertőzés lépett fel. Ezenkívül a HBsAg-t ritkábban mutatták ki az újszülöttekben, ha az anyai hepatitis az első trimeszterben következett be; tehát az átvitel ritkább, ha az anya tünetmentes [44].

Egy újszülötteken végzett vizsgálatban három, egymással összefüggő tényezőt találtak, amelyek

növelik a HBV vertikális átvitelének kockázatát: magas HBsAg-titer az anyai vérkeringésben, e marker jelenléte a köldökzsinórvérben és HBsAg+ a testvérekben. Azt feltételezték, hogy ha a csecsemők felnőttkorukig antigén- mikusak maradnak, a vertikális átvitel a tünetmentes esetek (hordozók) jelentős részét okozhatja a magas HBV-prevalenciájú területeken [45]. Másrészt Okada és munkatársai [46] a HBeAg-t a vertikális transzmisszió fontos tényezőjeként írták le. A 23 HBsAg-pozitív terhes nő és gyermekeik szérummintáiban a nők 43,4%-ában (10/23) mutatták ki a HBeAg-ot, 30,4%-ában (7/23) pedig az anti-HBeAg-ot.

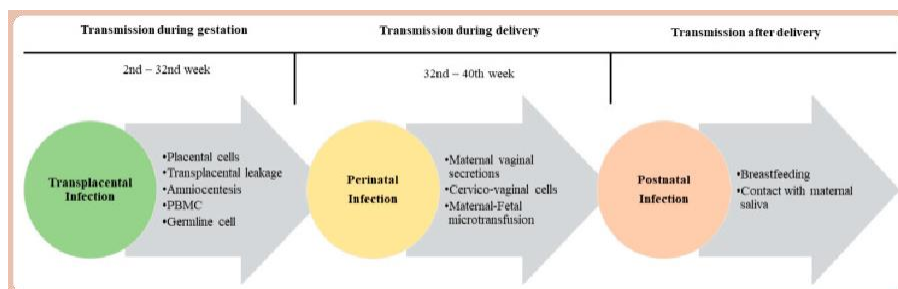
A HBeAg-pozitív anyától született mind a tíz csecsemő tartós HBsAg-t szerzett, és ezen újszülöttek mind a 10 testvére HBsAg+ és tünetmentes volt. Ezzel szemben az anti-HBe pozitív anyák hét újszülöttje HBsAg-negatív volt, és három testvérük közül egyik sem volt HBsAg-pozitív. Továbbá az apák egyikének szérumában sem mutattak ki HBsAg-ot [46]. Ezen eredmények alapján arra lehet következtetni, hogy a HBeAg és az anti-HBe a HBV vertikális átviteli kockázatának indikátoraként használható.

Bár a HBV fertőzött anyákról csecsemőjükre történő átvitelét számos tanulmány jól dokumentálta, úgy gondolják, hogy méhen belüli fertőzés nem történik, és a csecsemők az anyai vérrel/folyadékokkal való érintkezés révén fertőződnek a szülés során, mivel a fertőzés szerológiai jelei csak hathetes korban jelentkeznek. Annak a kérdésnek a megválaszolására, hogy történt-e vertikális átvitel méhen belül, a *Hepadnaviridae* családba tartozó, a HBV-vel közeli rokonságban álló kacsas hepatitis B-vírus (DHBV) fertőzés állatmodelljét használták [47]. A DHBV DNS-t 30/219 fertőzött pekin kacsaszérumában és májában egyaránt kimutatták, és a májban az embryonális élet 12. napján vírusreplikációs intermediereket azonosítottak. Ezeket a megállapításokat egy másik fertőzési modellben, a fakocka hepatitis vírus (WHBV), egy másik vírusszármazék HBV-vel megerősítették. A WHBV DNS kimutatható volt 18/24 fertőzött faggyúmagzatának májában. A vírus replikatív DNS-t és szupertekercselt DNS-t, valamint a WHBV felszíni antigént két késői vemhességéből származó magzat májában mutatták ki (5,5-7,0 cm hosszúságú és jól differenciált hepatocitákkal rendelkező magzatok) [48]. Bár az anyai átvitel az utódokra eltérő lehet az emberekben, ezek az állatmodellben végzett megfigyelések az első megközelítést jelentették a HBV vertikális átvitelének megértéséhez.

4. A HBV vertikális transzmissziója

A HBV-fertőzés anyáról gyermekre történő átadását a terhesség, a szülés és/vagy a szoptatás során vertikális átvitelnek nevezzük [1]. A HBV esetében a vertikális átvitelt úgy határozzák meg, hogy a csecsemőkben 6-12 hónapos korukban a HBsAg vagy a HBV-DNS pozitív [6,49]. A HBsAg és a vírus-DNS jelenléte a szérumban a születéskor gyakran átmeneti, és nem mindig jelzi az újszülöttkori fertőzést. A HBV-fertőzés diagnózisát 6 hónappal a születés után kell megerősíteni, és ha a szerológiai és molekuláris markerek még mindig pozitívak egy 1 éves csecsemőben, akkor krónikus HBV-fertőzést jeleznek.

A HBV vertikális átvitelének három lehetséges útja van: (1) transzplacentáris vagy méhen belüli; (2) perinatális a szülés során; (3) posztnatális a gondozás során; (4) és/vagy az anyatejen keresztül (2. ábra).

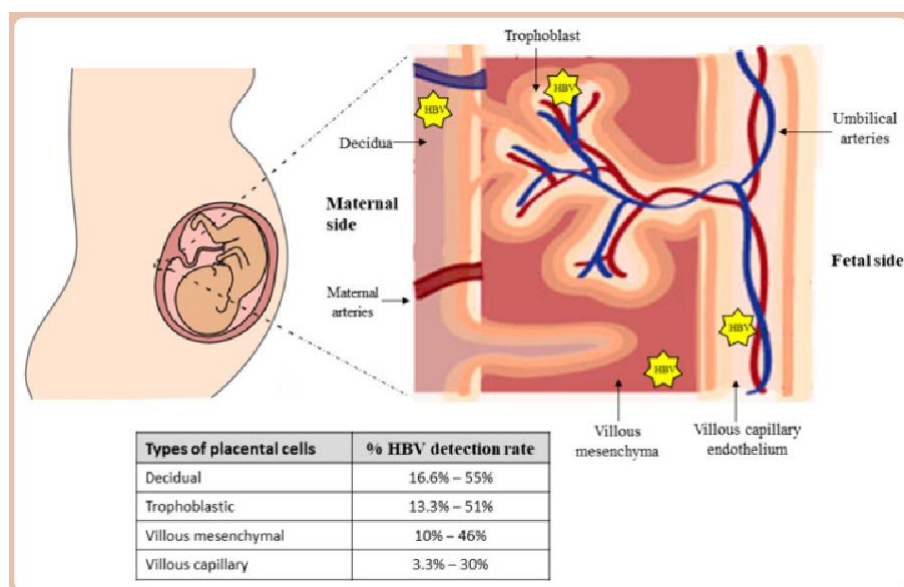


A HBV vertikális átviteli mechanizmusai.

4.1. Transzplacentáris transzmisszió

A transzplacentáris átvitel a vertikális átvitel eseteinek kisebb részében fordul elő, és a mechanizmusok még nem teljesen tisztázottak. Van néhány hipotézis a transzplacentáris transzmisszió lehetőségéről: a HBV átjuthat a placentáris gáton, megfertőzve a placentasejteket; az anyai vér transzplacentáris szivárgása; amniocentézis során; fertőzött anyai perifériás vér monocelluláris sejteken (PBMC) keresztül; vagy csírasejtes fertőzéssel (2. ábra).

Egyes tanulmányok kimutatták, hogy a vírus képes a placentán keresztül a magzati trofoblasztba transzlokálódni [10,50,51]. Így Chen és munkatársai a vírusfertőzést 157 fertőzött terhes nőtől nyert placentaszövetben vizsgálták a HBV-DNS PCR és in situ hibridizációs technikával történő kimutatásával, valamint a HBsAg és HBcAg immunhisztokémiai vizsgálattal történő de- tectiojával. A HBV-fertőzöttség aránya magasabb volt a de- cidua sejtjeiben (55,4%; 87/157) és a trofoblasztos sejtekben (51,0%; 80/157); a villosus mesenchy- mal sejtekhez (46,5%; 73/157) és a villosus kapilláris endothelsejtekhez (29,9%; 47/157) képest ($p < 0,01$) [10]. Hasonló eredményekről számoltak be Xu és munkatársai [50]. Ebben a vizsgálatban a 101 placenta-mintában a HBV-fertőzöttség aránya (HBsAg, HBcAg vagy vírus-DNS) 40,6% volt a trofoblasztos sejtekben, 36,6% a villózus mesenchymasejtekben (37/101) és 18,8% a villózus kapilláris endotelsejtekben. Mindkét vizsgálat kimutatta, hogy a HBV-fertőzés aránya fokozatosan csökken az anyától a magzatig terjedő placentarétegben. Ezért a HBV átjuthatott a placentáris gáton, így a placenta minden típusú sejtjében megfertőződhetett és szaporodhatott, mielőtt elérte volna a magzatot (3. ábra).



3. ábra

A HBV-fertőzött placentasejtek ábrázolása. Bár a HBV-pozitív sejtek aránya rétegenként csökken, amikor a vírus az anyáról a magzatra kerül, a méhlepény endotelsejtjeivel való érintkezéskor a legkülső placentarétegekhez képest nagyobb a vertikális átvitel kockázata.

Egy másik tanulmány meghatározta, hogy mikor következnek be a transzplacentáris HBV-fertőzés [51]. Az első trimeszterből, a második trimeszterből és a harmadik trimeszterből származó 131 placenta HBV-fertőzöttségi aránya 4,2% (1/24), 16,7% (1/6) és 44,6% (45/101) volt. Ezen kívül a HBV-fertőzés kockázata 18,46 volt a villosus kapilláris endotélsejteken. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy bár a HBV-fertőzés már a 19. héttől előfordulhat, a terhesség harmadik trimeszterében nagyobb a valószínűsége [51]. További vizsgálatok szükségesek azon sejtes és virológiai mechanizmusok leírásához és megértéséhez, amelyek lehetővé teszik a transzplacentáris HBV-fertőzést az anyáról gyermekre történő átvitel eseteiben.

A HBV az anyai vérnek a méhlepényen keresztül a magzati keringésbe történő szivárgásával is átadható a magzatnak. Valószínűleg a szülés során a méhösszehúzódások következtében egyes placentasejtek leválnak, és az anyai vér a magzati keringésbe kerül, lehetővé téve, hogy az anyából származó vírusrészecskék fertőzést alapozzanak meg a magzatban, különösen HBeAg-pozitív anyák és magas vírusterhelésű esetek esetén [52,53].

A magzatvízvizsgálat a HBV transzplacentáris átvitelének másik lehetséges mechanizmusa. Ez az eljárás méh- vagy méhlepényvérzést okozhat, és vércseréhez vezethet az anya és a magzat között [54].

A magzatvízvizsgálat kétféle módon teheti ki a magzatot a HBV-nek: az anya és a magzat közötti vércsere vagy a HBV-vel szennyezett magzatvíz lenyelése útján. Amikor a tú áthalad a has- és méhfalon, sérüléseket okoz a chorionvillákon, és az anyai és a magzati vér keveredését eredményezi. Ezenkívül a méhfal átszúrása a magzati membránok kapillárisain keresztül magzati-anyai vérzést is okoz. A magzat bármelyik úton érintkezésbe kerülhet a vírusokkal az anyai fertőzött vér magzati keringésbe vagy a magzatvízbe való bejutása miatt. A publikált tanulmányok azonban nem mutatták ki, hogy az amnio-centézis jelentősen megnövelné az anyáról a csecsemőre történő átvitel kockázatát [55,56].

A vírusrészecskék az anyai PBMC-ben is keringenek [57,58]. Egy 30 HBsAg-pozitív terhes nőn és abortált magzatukon végzett vizsgálatban a PBMC-sejtek anyáról a magzatra történő transzportjának szerepét vizsgálták a HBV intrauterin fertőzésében [57]. A magzatokban a HBV intrauterin fertőzés aránya 43,3% (13/30) volt. Továbbá a HBsAg-ot a perifériás vér 10%-ában (3/30), a szérum 23,3%-ában (7/30) és a PBMC minták 33,3%-ában (10/30) mutatták ki. Az anya-magzati PBMC transzport pozitívan korrelált a magzati PBMC HBV-DNS-sel ($p = 0,004$). Ez a vizsgálat azt sugallta, hogy a HBV intrauterin fertőzés elsősorban a PBMC anya- magzati szállításának köszönhető. Ezt a hipotézist megerősítette egy nemrégiben végzett eset-kontroll vizsgálat, amely 312 HBsAg-pozitív anya újszülöttjeinél értékelte a HBV-szerológiai markereket.

Polimorf markereket (glutathion S-transzferáz M1 -GSTM1- és angiotenzin konvertáló enzim -ACE-) használtak a PBMC-k anyáról gyermekre történő átvitelének kimutatására [58]. Ez a vizsgálat kimutatta, hogy az újszülöttek 45,5%-a (142/312) volt HBV-fertőzött méhen belül. A polimorfikus marker információval rendelkező anya-baba párok 63,0%-ában (75/119) mutatták ki az anya-magzati PBMC-transzfer; ezek közül a csecsemők 76%-a (57/75) HBV-DNS pozitív volt a PBMC-ben. Ehhez képest az anyáról magzatra történő PBMC-transzfer nélküli csecsemők mindössze 25,0%-a (11/44) volt HBV-fertőzött. Ezek az adatok azt mutatták, hogy az anyáról csecsemőre történő PBMC-forgalom 9,5-szeresére növeli a HBV-fertőzés kockázatát az újszülötteknél (OR, 9,5; 95% CI, 3,71-24,91; $p < 0,001$), és ezért a PBMC-fertőzés a HBV vertikális átvitelének fontos kockázati tényezője [58].

Egy másik fontos szempont a HBV-fertőzés PBMC-kben történő értékelésénél, hogy a specifikus vírusvariánsok jelenléte ebben a sejtpopulációban módosíthatja-e az anyáról gyermekre történő átvitel kockázatát. Ezzel összefüggésben egy tanulmány a HBV replikációs státuszát elemezte a PBMC-ben és a

pre-core/basal core promotor (PC/BCP) mutánsokban terhes nőkből vett vérmintákban [59]. Összesen 37 krónikus hepatitis B-ben szenvedő nőt vontak be a vizsgálatba; közülük nyolcnál a terhesség harmadik trimeszterében kezdték meg a NA-terápiát, bár minden beteg mintáját a NA-terápia megkezdése előtt vették. Minden csecsemő immunprofilaxist kapott, és 9-12 hónapos korában HBsAg-negatív volt. A terhes és/vagy szülés utáni nők PBMC-jének 55%-ából HBV-DNS-t mutattak ki. A vírus pregenomikus RNS-t (pgRNS) a vizsgált PBMC-k 44%-ában, a vírus cova- lently zárt cirkuláris DNS-t (cccDNS) pedig 51%-ában mutatták ki. A BCP mutánsokat (A1762T, G1764A) 36%-ban, a PC mutánsokat (G1896A) pedig 4%-ban azonosították [59]. Másrészt a HBV-DNS és/vagy variánsok kimutatása a PBMC-ben nem volt összefüggésben a HBeAg-státussal, a HBV-DNS-szel, a genotípussal, a terhesség-posztpartum státusszal vagy a májbetegség kockázatával a medián 4 éves követés során; azonban figyelembe kell venni a vizsgálat korlátozott méretét. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a HBV PC/BCP mutációk nem állnak összefüggésben az anyáról gyermekre történő átvitel kockázatával a teljes és időben végzett immunprofilaxisban részesülő csecsemők esetében.

Figyelembe kell azonban venni, hogy a harmadik trimeszterben 200 000 NE/ml feletti vírusterheléssel rendelkező anyák NA-terápiában részesültek, ami jelentősen csökkentette a méhen belüli és a születéskor történő átvitel kockázatát. Mindezek a vizsgálatok a PBMC szerepére utalnak a HBV anyáról gyermekre történő átvitelében. További kutatásokra van szükség annak megértéséhez, hogy az anyai PBMC HBV-fertőzés produktív-e, és ezért olyan vírusokat termel-e, amelyek lehetővé teszik a későbbi újszülöttkori májfertőzést, vagy a PBMC-fertőzés módosította az immuntolerancia és az apoptózis sejtmechanizmusait, amelyek lehetővé teszik a HBV-perzisztenciát az újszülöttben.

Felmerült a HBV intrauterin átvitelének lehetősége petesejt vagy spermium útján, figyelembe véve [49,60,61], hogy HBV DNS-t, pgRNS-t és HBsAg-t mutattak ki HBsAg-pozitív nők petesejtjeiben és embrióiban in vitro fertilizáció során [61]. Ezenkívül a fluoreszcens in situ hibridizáció (FISH) újra kimutatta a HBV-DNS jelenlétét olyan párok petesejtjeiben és embrióiban, akiknél legalább egy HBsAg pozitív volt [62]. Egy másik tanulmány két esetben HBsAg-pozitív petesejtekből származó csecsemők HBV-fertőzöttségéről számolt be [49]. Ezzel szemben Jin és munkatársai arról számoltak be, hogy a HBV-pozitív oociták és/vagy embriók felhasználásával végzett in vitro fertilizációból született csecsemők nem voltak HBV-fertőzöttek [63]. Fontos megjegyezni, hogy a megtermékenyítési technika némileg befolyásolta a vírus életképességét a fertőzött petesejtben.

Molekuláris hibridizáció és restriktív enzim mintázatok segítségével 17 Hepatitis B-betegtől (9 esetben akut hepatitis B és 8 esetben krónikus fertőzés) nyert spermamintákban kimutatták a vírusgenomot és az integrált se- quenciákat [64]. Továbbá a HBV-DNS-t kimutatták 319 akut hepatitisben szenvedő betegből nyert ondófolyadékban, és integrált vírusszekvenciákat mutattak ki 2 sperma- tozómintában; azonban a vírus-DNS-t nem mutatták ki e betegek szérummintáiban a spermagyűjtés idején. Ezenkívül krónikus fertőzéses esetekben nyert spermamintákban nem mutattak ki HBV-DNS-t.

Qun Xi és munkatársai értékelték a csíravonalon keresztüli vertikális átvitel hipotézisét [65]. Spermamintákat nyertek 8 krónikus fertőzéses esetből, és közülük három HBV-DNS-pozitív volt. Egyikük (HBsAg-negatív anyától született) csecsemője sem volt azonban HBV-fertőzött. Ezek az eredmények arra utaltak, hogy a HBV magzatra történő átvitele a férfi csíravonalon keresztül valószínűtlen. A szerzők szerint ez összefügghet azzal, hogy a spermiumokban lévő alacsony számú vírusrészecskék az anyai immunrendszer által gyorsan eliminálhatók, és így megakadályozhatják a vírus átadását; ezenkívül a védő antitestek (anti-HBs) jelenlétét mutatták ki a szérum- és méhszövetmintákban, amelyeket a feleségek 90%-ából nyertek.

HBV-hordozó férjek [65]. Továbbá további vizsgálatokra van szükség ahhoz, hogy megértsük a HBV-fertőzés szerepét a csíravonalakban a méhen belüli átvitelben.

4.2. Perinatális átvitel

A perinatális átvitel a vertikális átvitel leggyakoribb útja (30-40%). Ezt a mechanizmust úgy határozzák meg, hogy a csecsemő a születéskor az anyai hüvelyváladékkal, ep-itheliumsejtekkel és az anyai és magzati vér mikrotranszfúziójával való érintkezés eredményeként fertőződik [66].

A HBsAg jelenlétét a köldökzsinórvérben szignifikánsan összefüggésbe hozták a szülés hosszával, ha az első szakasz több mint kilenc órán át tartott ($p < 0,03$); erősebb összefüggést találtak, ha a szülés több mint 11 órán át tartott ($p = 0,01$) [66]. Arról számoltak be, hogy az anyai vérben a magzati szervezetbe jutó magas vírusterhelés (10^8 UI/ml) magzati fertőzést eredményezhet [67]; emellett a HBsAg-ot az anyákból nyert hüvelyi folyadék 96%-ában, az anyatejminták 2%-ában és a bébi- ből származó gyomorszeperátumok 90%-ában mutatták ki. Másrészt a HBsAg jelenlétét kimutatták a hüvelyi hámsejtek 55-98%-ában és a méhnyak-vaginális sejtek 12,1%-ában is, kimutatható HBV-DNS-szel együtt [68]. Következésképpen a szülőcsatornán való átkeléskor a fertőzött sejtekkel vagy hüvelyi váladékkal való közvetlen érintkezés a HBV csecsemőkre történő átvitelének fő mechanizmusa.

Egy másik vizsgált téma a szülés módja és a perinatális átvitel [69,70]. Egy 447 HBeAg- és HBsAg-pozitív anyától született csecsemővel végzett vizsgálatban a hüvelyi úton szült újszülötteknél magasabb fertőzési arányt találtak (24,9%, 96/385), mint a császármetszéssel szülteknél (<10%, 6/62) [69]. A HBsAg vagy anti-HBsAg pozitivitás tekintetében azonban nem figyeltek meg szignifikáns különbségeket a fertőzött anyáktól született csecsemők három csoportja között: 144 hüvelyi úton, 40 szülészeti fogóval vagy vákuumos ex-trakcióval és 117 császármetszéssel született csecsemő között a nyomonkövetési időszakokban (1, 4, 7 és 12 hónapos korban) [70]. Ezek az eredmények azt sugallják, hogy az immunprofilaxis kudarcai (hiányos oltási rendszerek vagy a HBIG be nem adása, amint azt ez a tanulmány is bizonyította) a csecsemők HBV-átvitelének okai, függetlenül a szülés módjától.

4.3. Postnatalis Transmission

A szülés utáni időszakban történő HBV-átvitel a vertikális transzmisszió ritkább (<7%) módja; azonban vannak jelentések a szülés utáni időszakban történő fertőzés magas arányáról (34%) [71]. A HBV szülés utáni átvitelének néhány mechanizmusát a csecsemő HBV-vel fertőzött anyai váladékkal való érintkezésével kapcsolatban javasolták, mint például a szoptatás, az anya által korábban megrágott ételek lenyelése, az anyai csók a csecsemők szájába, valamint a hatékony kézhigiéncia hiánya az anyák és csecsemők szülés utáni ellátásában részt vevő egészségügyi személyzet körében (2. ábra) [72,73,74,75,76].

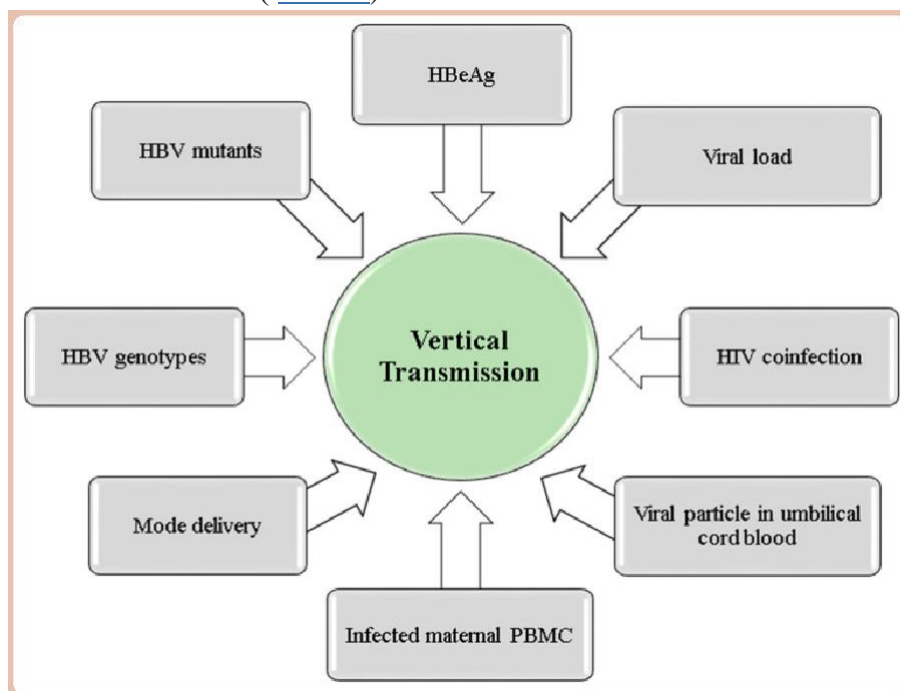
Az 1970-es évek elején néhány kutató adatokat publikált a HBsAg átviteléről krónikusan fertőzött anyák anyatejében [73,74]. Bár a HBsAg-ot, HBeAg-ot és vírus-DNS-t kimutatták a kolosztrumban és az anyatejben, nincs bizonyíték arra, hogy a szoptatás növelné a HBV anyáról gyermekre történő átvitelének kockázatát, ahogy azt Chen X. és munkatársai leírták, ahol a HBsAg prevalenciája a szoptatott és a tápszerrel táplált gyermekeknél 1,5%, illetve 4,7% volt ($p = 0,063$) [72]. Ezek az eredmények azt jelzik, hogy az anyatejjel kapcsolatos átvitel kockázata kicsi, ha összehasonlítjuk a csecsemőnek a szülés során a szülői vérrel vagy folyadékkal való érintkezésből eredő fertőzés kockázatával.

A legtöbb tanulmány azonban nem számszerűsítette az anyai vírusterhelést, és nem vizsgálta a vertikális átvitel aránya és a szoptatás időtartama közötti összefüggést. Másrészt a szakértők felvetették, hogy az emlőszövetben lévő elváltozások, mint például a repedezett vagy vérző mellbimbók vagy a

savós exu- dátummal rendelkező elválások fontos forrása lehetnek a csecsemő számára a fertőző vírusrészecskéknek; ezt a kérdést azonban még nem vizsgálták. Napjainkban a HBV-fertőzést nem tekintik a csecsemő szoptatásának ellenjavallatának; ezért a WHO azt ajánlotta, hogy a fertőzött anyák által született összes csecsemőt legalább 4 hónapig, de ideális esetben 6 hónapig szoptatni kell.

5. A vertikális transzmisszió kockázati tényezői

Az anyáról gyermekre történő HBV-átvitel szempontjából azonosított kockázati tényezők között szerepel többek között a HBeAg, az anyai vírusszám, a humán immunhiányos vírussal (HIV) való együttes fertőzés, a vírus genotípusa és a HBV mutánsok ([4. ábra](#)).



[4. ábra](#)

A HBV vertikális átvitelével kapcsolatos tényezők.

5.1. HBeAg

A HBeAg egy 17 kDa méretű szekréciós fehérje. A precore/core ORF transzkripcióját követően a precore fehérje egy olyan terméké transzlálódik, amelyet a szekréció előtt a retikulum endoplazmában feldolgoznak. Bár a HBeAg nem szükséges a vírusreplikációhoz, ennek az antigénnek szerepe van a krónikus fertőzés kialakulásában és az immuntolerancia kialakulásában [77,78].

A HBeAg marker erősen összefügg a HBV vertikális átvitelének kockázatával. Egy Indiában végzett esettanulmányban a HBeAg-pozitív és HBV-DNS-pozitív anyától született csecsemők 65%-ánál (13/20) jelentették az anyáról a gyermekre történő HBV-átvitelt [60]. Míg a HBeAg- és vírusgenomra egyaránt negatív, de HBsAg-pozitív anyától született csecsemők mindössze 9,1%-a (1/11) volt HBV-fertőzött. Hasonlóképpen, egy Kínában végzett vizsgálat kimutatta, hogy a HBeAg-pozitív anyától született csecsemők 69,7%-a (23/33) HBsAg-pozitív volt születéskor, míg a HBeAg-negatív anyától született csecsemők egyike sem volt pozitív [79]. Ezenkívül azoknak az anyáknak, akiknek a csecsemője HBV-fertőzött volt, magasabb volt a vírusterhelése, mint azoknak az anyáknak, akiknek a csecsemője nem volt

fertőzött ($p = 0,04$).

A HBeAg valójában a magas szintű vírusreplikáció és a vertikális átvitel kockázatának markere. Továbbá a terhesség alatti HBeAg-expozíció a beszámolók szerint a HBV-fehérjékkal szembeni újszülöttkori immuntoleranciához és következésképpen a csecsemők krónikus fertőzéséhez vezet. Ezt azzal magyarázzák, hogy a vírus pro- tein képes átjutni a placentáris gáton, és a csecsemőben a HBV-specifikus T-sejtek és makrofágok toleranciáját generálja a vírussal szemben [80,81].

A HBeAg immuntolerancia tulajdonságainak tanulmányozására állatmodelleket használtak. Az utódokat nőtény hemizigóta HBV transzgénikus egerek (TGD egerek) és naiv hím egerek keresztezésével nyerték; így az anyai HBeAg-nak kitett egérkölyköket kaptak [81]. Ezután a 9 hetes utódokba 1,3 mer HBV genom DNS-t oltottak be a májba, és 28 héten keresztül mutatták ki a HBV replikációt ezekben az állatokban. Ezzel szemben a HBV-genom beoltása HBV-negatív nőtényektől született egerekbe HBV

4 héten belüli megszüntetés. Ezek az eredmények azt jelezték, hogy a HBeAg intrauterin expozíciója tartós fertőzést hoz létre az utódokban. Érdekes módon az INF- γ pozitív CD8⁺ T-sejtek populációja 2,8% volt a kontroll egerek májában, de csak 0,5% a TGD egerekben. Emellett a TGD egerek CD8⁺ T-sejtjei a kontroll egerekhez képest magas szinten expresszálták a PD-1 (programozott halál-1) és a PDL-1 (programozott halál ligand-1) enzimeket a Kupffer-sejtekben [82,83]. Ezek az érdekes eredmények arra utalnak, hogy a HBV-fertőzött anyák utódainak HBV-toleranciája a HBV-re adott csökkent CD8 T-sejtválasznak köszönhető, amely a CD8⁺ T-sejteken a PD-1 expressziójának és a Kupffer-sejtekben a PDL-1-nek a felszabályozásából ered. Bár a HBeAg egérplacentán való átjutási képessége nem elegendő bizonyíték annak bizonyítására, hogy ez az emberi placentában is előfordul, egy lehetséges mechanizmust szolgáltatott annak magyarázatára, hogy az intrauterin HBeAg-expozíció hogyan indukálja a vertikális perzisztenciát, és hogyan kedvezhet a vertikális átvitelnek.

5.2. Anyai DNS vírusterhelés

A vírusterhelést a HBV anyáról gyermekre történő átvitelének fontos előrejelzőjeként és független kockázati tényezőjeként azonosították. A passzív-aktív immunprofilaxis profilaxis hatásos aránya megközelítőleg 100%, ha az anya vírusterhelése $<5,5 \log_{10}$ kópia/ml a szülés előtt [84,85]. A Singh és munkatársai, valamint Wiseman és munkatársai által kapott eredmények szerint a $>8 \log_{10}$ IU/ml-es anyai vírusterhelés az immunprofilaxis kudarcával jár, ami növeli az anyáról gyermekre történő átvitel kockázatát [60,86].

Továbbá egy kohorszvizsgálat kimutatta, hogy a HBeAg-pozitív anyák által született csecsemőknél, akiknek vírusterhelése 10^6 kópia/ml vagy annál nagyobb volt, az immunprofilaxis nem vált be [8]. Valóban, miután az anyák szülés előtti vírustömegét $<10^6$, $10^6 - 10^7$, $10^7 - 10^8$ és $>10^8$ kópia/ml-re rétegezték, az immunprofilaxis sikertelenségének aránya 0%, 3,2% (3/95), 6,7% (19/282) és 7,6% (5/66) volt ($p < 0,001$). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy az anyák vírusterhelése jelentős hatással lehet az immunprofilaxis sikertelenségére. A jelenlegi klinikai gyakorlat és a klinikai vizsgálatok a 10^8 kópia/ml feletti HBV-DNS-szintet fogadják el a beavatkozás küszöbértékeként.

5.3. Humán immunhiányos vírus koinfekciója

A HIV-vel való együttes fertőzést szintén a HBV vertikális átvitelének kockázati tényezőjeként azonosították [87,88]. Egy dél-afrikai tanulmány 28%-os vertikális HBV-transzmissziós arányról számolt be HIV/HBV-koinfektált terhes nők esetében; a szülés előtt HBeAg-pozitívak voltak, átlagos vírusterhelésük 8,3 IU/mL volt [89]. Ezzel szemben egy Malawiban végzett vizsgálatban a HBeAg-pozitív nőktől született, $>7,5$

log₁₀ IU/mL vírusterhelésű csecsemők HBV-transzmissziós aránya 10% volt [88]. E két vizsgálatban az anyák soha nem részesültek antiretrovi- vikális kezelésben, így a HIV és a HBV átvitelének kockázata is megnőtt. Fontos megjegyezni, hogy a vertikális transzmisszió kockázata a HBeAg jelenlétének és az anyák magas vírusterhelésének (10⁷ - 10⁸ kópia/ml) köszönhető.

5.4. HBV genotípusok

A HBV-t tíz fő genotípusra (A-J) és számos algenotípusra osztják [5,89,90].

A HBV krónikus hordozóinak hasonlóan magas prevalenciája ellenére Kelet-Ázsiában, különösen Kínában (10-88%) a vertikális átviteli arány magasabb, mint a szubszaharai Afrikában (≤8%) [91,92,93]. Kelet-Ázsiában, ahol a B és C genotípusok uralkodnak, a legtöbb fertőzött terhességi korú nő HBeAg+, magas vírusterheléssel [94]. Eközben a szubszaharai Afrikában, ahol az A1 vagy E HBV-genotípusok uralkodnak, a szerokonverzió anti-HBe-vé 15 éves kor előtt következik be; ezért a legtöbb terhességi korú nő anti-HBe [95].

Más tanulmányok azonban nem meggyőzőek a HBV genotípusa és a vertikális átvitel kockázata közötti összefüggésről [96,97]. További, más genotípusokra, például az E, F, G és H genotípusokra is kiterjedő vizsgálatokra van szükség a HBV-genotípusok szerepének meghatározásához az anyáról csecsemőre történő HBV-átvitelben.

5.5. HBV mutánsok

A menekülési variánsok nem szinonim mutációk a HBsAg "a" determinánsát kódoló szekvenciában. Ez egy erősen konzervált régió, amely átfedésben van a víruspolimerázt kódoló régióval, és a HBV elleni semlegesítő antitestek fő célpontja. Ezeket a mutációkat a semlegesítő antitestek jelenléte ellenére HBV-fertőzött egyéneknél azonosították.

Egy Kínában végzett vizsgálatban 41 olyan anyát, akiknek gyermekei HBsAg-negatívak és anti-HBs-pozitívak voltak, összehasonlítottak 37 olyan anyával, akiknek gyermekei HBsAg-pozitívak voltak 1 évvel a HBV-oltás után [96]. Érdekes módon a T123A és G145R mutációkat csak a sikertelen csoportba tartozó anyáknál figyelték meg; az összes mutációs arányban nem volt szignifikáns különbség a csoportok között. Ezek az eredmények azt sugallták, hogy a magas vírusterhelés és a specifikus mutációk, mint például a T123A és a G145R, fontos kockázati tényezők lehetnek az immunizáció kudarcának. Egy másik vizsgálat azonban különböző mutációs helyeket írt le a HBV pre-S/S ORF-ben, beleértve 105 csendes mutációt és 5 miszense mutációt (A826G, C531T, T667C, C512T és C546A), de nem volt szignifikáns különbség a mutációs gyakoriságban és a vertikális átvitel kockázatában [98]. További robusztus asszociációs vizsgálatokra van szükség annak megerősítésére, hogy az escape mutánsok fontos szerepet játszhatnak-e a vertikális átvitelben.

Továbbá egy vizsgálat, amely a precore régióban lévő mutációk jelenlétét vizsgálta két újszülöttkori fulmináns hepatitis B-ben szenvedő csecsemő és anti-HBe-pozitív anyjuk szérumában, kimutatta a G28A mutációt, amely egy stop kodont generál az egyik anyától származó 18 HBV-klónban és a csecsemőjétől származó 31 klónban [99]. Emellett a G1896A stopkódot is leírták fiatal csecsemők fulmináns akut hepatitis B eseteiben, de nem az anyákban. [100]. Ezt a mutációt más vizsgálatokban is megfigyelték [101,102]. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a precore régióban hibás HBV-mutánsok egyes hordozó anyáknál fulmináns hepatitis B-vel járnak a csecsemőiknél.

Egy Thaiföldön végzett esettanulmányban 14 fertőzött csecsemő (13 HBeAg-pozitív és egy HBeAg-

negatív) szérummintáját, akiket korábban beoltottak, és az anyjukat HBV-DNS, genotípusok, S és precore/core variánsok kimutatására vizsgálták [103]. Emellett 30 olyan HBsAg-pozitív anyák (15 HBeAg-pozitív és 15 HBeAg-negatív) szérummintája szolgált kontrollként, akiknek a csecsemője nem volt fertőzött, és teljes oltási ütemtervben részesült. A vizsgálat kimutatta, hogy a HBeAg-pozitív anyák vírus-DNS-titerei megegyeztek vagy magasabbak voltak, mint a HBeAg-negatív anyáké. A csecsemők és az anyák HBeAg-státusa megegyezett, és ugyanazzal a HBV-genotípussal (B vagy C) fertőzöttek voltak. Továbbá, bár két csecsemőnél D144G és G145K mutációkat jelentettek, ezeket nem találták meg az anyjukban; ez az eredmény azt jelzi, hogy ezek a mutációk a csecsemők fertőzése során immunnyomás alatt keletkezhetnek vagy szelektálódhatnak. Másrészt HBeAg-negatív anyáknál PC-mutációkat találtak, és az A1762T/G1764A kettős mutációt két HBeAg-pozitív anyától született csecsemőnél jelentették; azonban ezeket a mutációkat nem találták meg az anyjukban. Érdekes módon a HBeAg-pozitív anyák körében, akiknek nem fertőzött csecsemőjük született, a BCP-mutációk/deléciók jelenléte gyakoribb volt, mint a HBeAg-pozitív anyáknál, akiknek a csecsemője fertőzött volt [103].

Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a BCP-mutációk/deléciók védőfaktoroként működhetnek a HBV anyáról gyermekre történő átvitelében. Bár azt a lehetséges mechanizmust, amellyel a precore/BCP mutációk védelmet nyújthatnak a HBV vertikális átvitele ellen, még nem vizsgálták meg alaposan, lehetséges, hogy a BCP kettős mutációja által okozott precore mRNS-transzkripció leszabályozása és az azt követő csökkent HBeAg-termelés hozzájárulhat a csökkent immuntoleranciához és a gazdaszervezet fokozott immunválaszához, ami a vírus kiürülését eredményezi az esetleges perinatális átvitelt követően.

6. A vertikális transzmisszió megelőzése

A vertikális átvitel megelőzése alapvető lépés a krónikus HBV globális prevalenciájának csökkentésében, főként az endémiás területeken, ahol a HBV-fertőzések főként csecsemő- és kisgyermekkorban fordulnak elő. A vertikális átvitel megszüntetésének kulcsa a szűrés és a megelőző intézkedések mind a terhesség alatt, mind a szülés után. A szűrés során minden terhes nőt meg kell vizsgálni HBsAg-ra; ha az eredmény pozitív, akkor a vírus-DNS-t számszerűsíteni kell, és meg kell határozni a HBeAg státuszt. Ez az információ azért fontos, mert jelzi a vertikális átvitel kockázatát, és megfelelő klinikai kezelésként megállapítható.

Jelenleg két megelőző intézkedést hoztak létre a HBV vertikális átvitelének elkerülésére: (1) immunprofilaxis a gyermeknél; (2) vírusellenes kezelés az anyánál.

6.1. Immunoprofilaxis

Az immunoprofilaxis magában foglalja a HBIG és a HBV-vakcina beadását. A HBIG-t általában a születést követő 24 órán belül adják be az újszülöttnak, ahogyan azt a Betegségellenőrzési és Megelőzési Központok ajánlják. A HBIG azonnali, de átmeneti passzív immunizációt biztosít [38,104]. Egy metaanalízis kimutatta, hogy a HBIG szignifikánsan csökkentette a HBV vertikális átviteli arányát (OR 0,5, CI 0,41-0,6) a placeboval összehasonlítva, ha az újszülöttnak születéskor adták [105]. Bár a HBIG-profilaxis az újszülött HBV-fertőzését megelőzheti, a standard immunoprofilaxis séma a HBIG és a HBV-vakcina egyidejű beadásából áll, két különböző helyen, a szülést követő 24 órán belül. A születési adagot két (1-2 hónapos és 6-8 hónapos korban) vagy három adagnak (2, 4 és 6 hónapos korban) kell követnie, legalább négyhetes időközzel. Az adagok és az ütemezés az egyes országokban kialakított nemzeti rutinimmunizációs programok szerint változhatnak [1,106].

Egyes tanulmányok szerint a vakcinázás önmagában is ugyanolyan hatékony lehet [107,108]. Kimutatták

azonban, hogy a HBV-vakcinát és HBIG-t egyaránt alkalmazó immunprofilaxis 90%-ról 5-10%-ra csökkenti a vertikális transzmissziót. A korábban kommentált metaanalízisben a HBV-vakcinát önmagában kapó gyermekeknél a fertőzés relatív kockázata 0,28 volt, míg a HBIG hozzáadása 0,08-ra csökkentette a kockázatot a placebót kapó vagy beavatkozás nélküli betegekkel összehasonlítva [105]. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy az újszülöttkori HBV-immunprofilaxis (vakcina és HBIG) betartása megakadályozza a fertőzés HBeAg-pozitív anyákról a csecsemőjükre történő átvitelét. Az immunprofilaxisnak azonban vannak korlátai. Csak a perinatális vagy posztnatális átvitel útján szerzett fertőzés ellen hatásos, és nem véd a transzplacentáris átvitel ellen [11,109,110]. A fent említett transzplacentáris szivárgás vagy a HBV-vel fertőzött villus endothelsejtek és a fertőzött anyai perifériás vér mononukleáris sejtjei azok a lehetséges mechanizmusok, amelyek magyarázzák az immunprofilaxis alacsony védetségét a méhen belüli átvitelben. Valóban, az anyáknak a harmadik trimeszterben adott HBIG nem bizonyult hatékonynak a vertikális átvitel csökkentésében. Egy Kínában végzett randomizált eset-kontroll vizsgálat, amelyben 250 HBeAg-pozitív terhes nőt (117 eset és 133 kontroll) és újszülöttjeiket vizsgálták, kimutatta, hogy nem volt különbség a terhesség harmadik trimeszterében három HBIG-dózist kapott anyák és a terhesség harmadik trimeszterében nem kapott anyák által született fertőzött csecsemők számában. Emellett a magas vírusterhelés és a HBeAg-pozitivitás növelheti az immunprofilaxis kudarcának kockázatát [109].

A sikertelen immunprofilaxis másik feltételezett mechanizmusa a menekülő mutánsok. Ezek a mutánsok olyan változatok, amelyek kisebb arányban fordulnak elő a víruspopulációban, és amelyeket a HBV immunprofilaxis során az immunnyomás szelektál; ezért ezek a törzsek hozzájárulhatnak az immunprofilaxis kudarcához.

Bár nem tisztázott, hogy ezek a mutációk milyen hatással lehetnek az immunizációs programok sikerére, lehetséges, hogy ezek a változatok megfertőzhetik a korábban immunizált egyéneket.

A HBsAg "a" determináns régiójában található G145R mutánsról ismert, hogy a legfontosabb es-cape variáns. A vakcina hatékonyságának és az es-cape mutánsok előfordulásának értékelésére Tajvanon végzett vizsgálatok azt mutatták, hogy a G145R mutáció a leggyakoribb a populációban a vakcina több mint 20 évvel ezelőtti bevezetése óta [111]. Hasonlóképpen, a G145R mutációról számoltak be egy olyan vizsgálatban, amelyet HBV-fertőzött anyák által született gyermekeknél végeztek, akiknél a G145R mutáns kisebbségi variáns volt [108]. A vizsgálat 24%-os (6/25) G145R mutáns gyakoriságról számolt be azoknál a gyermekeknél, akik a z immunprofilaxis sikertelensége miatt fertőződtek meg, és 10,3%-os (13/126) gyakoriságról azoknál a gyermekeknél, akik nem kaptak immunprofilaxist. A fertőzés azonban a G145R-változattal fertőzött anyától született csecsemők egyikénél sem fejlődött tovább, annak ellenére, hogy az anyák HBeAg-pozitívak és magas vírusterhelésűek voltak [112].

Amazonas államban, Kolumbia délkeleti részén, őslakos gyermekek és anyák körében is azonosítottak menekülő mutánsokat [25]. A vírus genomját (S ORF) az anti-HBc pozitív gyermekekből nyert szérumminták 8,3%-ában (2/31) és az anti-HBc pozitív anyákból nyert minták 3,1%-ában (5/159) mutatták ki. Négy mutánst azonosítottak három anyákból nyert szérummintában: G145R és a két potenciális menekülési mutáns, az L109R és a G130E. Érdekes módon a W156* menekülési mutánst egy olyan gyermekből származó mintában azonosították, aki a teljes oltási ütemtervben részesült; ez a mutáció egy stop kodont generál, ami egy csonka fehérjét eredményez. Bár ebben a vizsgálatban a mutánsokat nem mutatták ki anya-gyermek párokban, valószínűleg a kisebbségi szekvenciák miatt, nem zárható ki, hogy ezek a mutánsok nem öröklődnek anyáról gyermekekre ezekben a populációkban. További vizsgálatokra van szükség annak tisztázására, hogy ezek a mutánsok milyen gyakorisággal és milyen járványügyi hatással bírnak a vertikális átvitelre és a jelenlegi vakcinázási stratégiák hatékonyságára.

6.2. Vírusellenes kezelések

Néhány tanulmány értékelte az antivirális kezelések hatékonyságát a HBV vertikális átviteli arányának csökkentésében [113,114,115,116,117,118,119]. Egy placebo-kontrollált vizsgálatban a lamivudin hatékonyságát vizsgálták magas vírusterhelésű (>1000 mEq/mL) anyáknál. A terhesség 32. hetétől a szülés utáni 4. hétig 150 anyának (149 anya HBeAg-pozitív volt) 100 mg lamivudin vagy placebo adagot adtak. A csecsemők HBsAg-pozitivitási aránya a lamivudin-csoportban 18%, a placebocsoportban 39% volt [113]. E vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy a lamivudinnal kezelt anyáktól született gyermekeknél csökkent a HBV átadása. Továbbá egy megfigyeléses vizsgálat kimutatta, hogy bár a terhesség harmadik trimeszterében lamivudinnal történő kezelés csökkenti a vírusellenes kezelésben részesülő nők vírusterhelését a nem kezelt nőkhöz képest, a lamivudinra rezisztens mutánsok jelenléte (a 181. és 204. kodonban történő szubsztitúció) befolyásolhatja a kezelésre adott választ [114]. Ez a vizsgálat azt mutatta, hogy a lamivudin a harmadik trimeszterben gyenge antivirális hatással bírhat, és rövid idő alatt rezisztens vírusvariánsokat hozhat létre.

A lamivudin-kezelés korlátai miatt több vizsgálat is kimutatta, hogy a telbivudin hatékonyabban csökkenti az anyai vírusterhelést. Egy Kínában végzett esettanulmányban a telbivudin vírusellenes hatását 135 HBeAg-pozitív terhes nőnél értékelték, akiknek vírusterhelése >10⁷ kópia/ml volt [115]. A telbivudin-kezelést a terhesség 20. és 32. hete között kezdték meg, és az alanin-aminotranszferáz-szinttől függően a szülés utáni 4. hétig vagy a 28. hétig folytatták. A telbivudin-kezelést a terhesség 20. és 32. hete között kezdték meg, és az alanin-aminotranszferáz-szinttől függően a szülés utáni 4. hétig vagy 28 hétig folytatták. A kezelésben részesülő anyáknál a vírusterhelés a szülés előtt átlagosan 2,44 ± 1,79 log₁₀ kópia/ml-rel csökkent; a HBV-genom a kezeletlen kontrollcsoporttal összehasonlítva az anyák 33%-ánál nem volt detektálva. Fontos megjegyezni, hogy a vizsgálatban részt vevő összes csecsemő HBIG/oltás kombinált profilaxisban részesült a születéskor. Másrészt a telbivudinnal kezelt anyák által született csecsemőknél nem mutatták ki a HBsAg-t, míg a HBsAg-pozitivitás 8% volt a kezeletlen anyák csecsemőinél. Fontos megemlíteni, hogy a vizsgálatban részt vevő összes csecsemő HBIG/vakcinával kombinált profilaxist kapott, és egyik csoportban sem volt születési rendellenesség. A telbivudin hatékonyságát és biztonságosságát egy hat vizsgálatból álló metaanalízisben is értékelték [116]. Ebben a metaanalízisben a kezelési csoport 306 anyából állt, akik a terhesség második vagy harmadik trimeszterében a szülésig vagy a szülés utáni 1 hónapig telbivudint kaptak, valamint egy kontrollcsoportból (270 anya), akik nem kaptak vírusellenes kezelést. Az elemzések a telbivudinnal kezelt csoportba tartozó anyák újszülöttjeinél szignifikánsan alacsonyabb HBsAg- és vírusgenom-pozitivitásról számoltak be a kontrollcsoportéhoz képest; az újszülöttek a születéskor teljes immunprofilaxisban részesültek. Ezek az eredmények azt mutatják, hogy a telbivudin a terhesség végén csökkenti a méhen belüli HBV-fertőzés kockázatát nyilvánvaló káros hatások nélkül.

Egy harmadik antivirális szer, a tenofovir hatásosnak bizonyult az anyai vírusterhelés csökkentésében. Ennek az antivirális szernek a hatékonyságát egy retrospektív vizsgálatban értékelték, amelyet a terhesség harmadik trimeszterében végeztek 11 nőnél, akiknek a vírusterhelése >10⁶ kópia/ml volt. Érdekes módon az anyai vírusterhelés 8,87 log₁₀ kópiáról/ml-ről 5,25 log₁₀ kópiára/ml-re csökkent a szüléskor; az újszülöttek egyike sem volt HBsAg-pozitív és nem részesült passzív/aktív profilaxisban. A szülés során nem volt komplikáció vagy születési rendellenesség [117].

Hasonló eredményeket kapott egy esettanulmány, amely 45 HBeAg-pozitív terhes nőt vizsgált, akiknek magas, 10⁷ kópia/ml-nél nagyobb vírusterhelésük volt, közülük 21-et tenofovirral kezelték a terhesség

18-27. hete között, 24-et pedig nem kezeltek. A tenofovirral kezelt anyák által született csecsemőknél nem volt HBsAg-pozitivitás, de a kezeletlen anyák csecsemőinél kimutatták (8,3%). Valamennyi csecsemő a teljes

HBV immunprofilaxis [118]. Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a tenofovir biztonságos és hatékony a HBV anyáról gyermekekre történő átvitelének megelőzésében.

A globális ajánlás szerint a terhesség alatt a tenofovir, a lamivudin és a telbivudin alkalmazható, az entecavir azonban nem, mivel használata megkérdőjelezhető. Egy egérmodellen végzett vizsgálat bizonyítja, hogy az Entecavir alkalmazása áthatolhat a placentáris gáton és befolyásolhatja a magzati fejlődést [119]. A vizsgálat azt mutatja, hogy ebben az állatmodellben kis mennyiségű ETV átjuthat a placentán, ami alacsony magzati ETV-expozícióra utal. Végül, más gyógyszerek, például az interferon-alfa és a pegilált interferon alkalmazása nem javallott a vertikális átvitel megelőzésére, mivel ezek nem olyan hatékonyak a víruseliminációban, és számos mellékhatásuk van a betegre nézve.

Néhány szakértő a szülés után is javasolja a vírusellenes kezelés folytatását, de ennek hatása a szoptatás alatt még nem ismert. Egy Lamivudinnal kezelt terhes nőknél végzett vizsgálat kimutatta, hogy az anyatej csak 684 ng/ml Lamivudint tartalmazott, szemben a vér 1070 ng/ml-es szintjével [120]. Nem találtak összefüggést az anyatejben kimutatott HBV-DNS és a gyermek fertőzése között. Ezért ezek az eredmények alátámasztják a klinikai alapú ajánlásokat a HBV-pozitív nőknél a szülés utáni antivirális terápia alkalmazására vonatkozóan, hogy megszüntessék ezt a maradék átvitelt.

7. Következtetések

A HBV anyáról csecsemőre történő átvitele még mindig a krónikus hepatitis B megbetegedések jelentős részét teszi ki a világ egyes régióiban. E fertőzések megelőzése a kulcsa a HBV ellenőrzésének és végül felszámolásának, a WHO 2030-ra kitűzött céljának (a HBsAg-prevalencia a gyermekek körében nem haladja meg a 0,1%-ot) teljesítése érdekében. Sajnos nem minden országban 90%-os az oltási lefedettség, és nem minden fertőzött anyától született csecsemő kap időben és teljes rendszerben immunoprofilaxist. Emellett mind a HBeAg-pozitivitás, mind az anyák magas viremiásintje olyan tényezők, amelyek további kockázatot jelentenek az immunoprofilaxis sikertelenségére. Ezért elsősorban az endémiás területeken szükséges a HBsAg-pozitív terhes nők azonosítása és újszülött gyermekeik optimális profilaxisának biztosítása (HBIG-vel kombinált vakcina, anyai antivirális gyógyszeres kezelés vagy mindhárom).

Finanszírozási nyilatkozat

A pénzügyi támogatást a Vicerrectoria de Investigacion, Universidad de Antioquia biztosította. UdeA. Támogatás CODI ES84190031-Estrategia de Sostenibilidad.

Szerzői hozzájárulások

Írás - eredeti tervezet elkészítése, D.d.F.V. és átnézés és szerkesztés, M.-C.N. Minden szerző elolvasta és elfogadta a kézirat közzétett változatát.

Intézményi felülvizsgálati bizottság nyilatkozata

Nem alkalmazható.

Tájékoztató beleegyezési nyilatkozat

Nem alkalmazható.

Adatelérhetőségi nyilatkozat

Nem alkalmazható.

Összeférhetlenségek

A szerzők nem jelentenek összeférhetlenséget.

Lábjegyzetek

Jogi nyilatkozat/kiadói megjegyzés: Az összes publikációban szereplő nyilatkozatok, vélemények és adatok kizárólag az egyes szerző(k) és közreműködő(k), és nem az MDPI és/vagy a szerkesztő(k) nyilatkozatai, véleményei és adatai. Az MDPI és/vagy a szerkesztő(k) nem vállalnak felelősséget a tartalomban említett ötletekből, módszerekből, utasításokból vagy termékekből eredő bármilyen személyi vagy vagyoni kárért.

Hivatkozások

1. Egészségügyi Világszervezet (WHO) Hepatitis B. [(hozzáférés: 2022. december 2.)]; Online elérhető: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
2. A vírusos hepatitisre vonatkozó globális egészségügyi ágazati stratégia 2016-2021. A vírusos hepatitis felszámolása felé. [(hozzáférés: 2022. november 2.)]. Elérhető online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>
3. Illiam W., Ee M.L. Hepatitis B vírusfertőzés. *N. Engl. J. Med.* 1997;337:1733-1745. doi: 10.1056/NEJM1997121211333372406. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
4. Liang T.J. Hepatitis B: Hepatitis Hepatitis Hepatitis: A vírus és a betegség. *Hepatology*. 2009;49:S13. doi: 10.1002/hep.22881. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
5. Kurbanov F., Tanaka Y., Mizokami M. Az emberi hepatitis B vírus földrajzi és genetikai változatossága. *Hepatology Res.* 2010;40:14-30. doi: 10.1111/j.1872-034X.2009.00601.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
6. Borgia G., Carleo M.A., Gaeta G.B., Gentile I. Hepatitis B a terhességben. *World J. Gastroenterol.* 2012;18:4677-4683. doi: 10.3748/wjg.v18.i34.4677. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
7. Hyams K.C. Az akut hepatitis B vírusfertőzést követő krónikusság kockázata: A Review. *Clin. Infect. Dis.* 1995;20:992-1000. doi: 10.1093/clinids/20.4.992. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
8. Zou H., Chen Y., Duan Z., Zhang H., Pan C. A HBsAg-pozitív anyák által született csecsemőknél a passzív-aktív immunprofilaxis kudarcával összefüggő virológiai tényezők. *J. Viral Hepat.* 2012;19:e18-e25. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01492.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
9. Kumar M., Singh T., Sinha S. Krónikus hepatitis B vírusfertőzés és terhesség. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2012;2:366. doi: 10.1016/j.jceh.2012.09.001. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
10. Chen Y., Wang L., Xu Y., Liu X., Li S., Qian Q., Hu B., Zhou A., Chen T., Zhao Y. Az anyai virémia és a placentáris fertőzés szerepe

a hepatitis B vírus méhen belüli átvitelében. *Microbes Infect.* 2013;15:409-415. doi: 10.1016/j.micinf.2013.02.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

11. Yin Y., Wu L., Zhang J., Zhou J., Zhang P., Hou H. A hepatitis B vírus vertikális átvitelének megelőzésében az immunprofilaxis kudarcával összefüggő kockázati tényezők azonosítása. *J. Infect.* 2013;66:447-452. doi: 10.1016/j.jinf.2012.12.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

12. Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R.T., Krause G., Ott J.J. A krónikus hepatitis B vírusfertőzés világszintű prevalenciájának becslése: A Systematic Review of Data Published between 1965 and 2013. *Lancet.* 2015;386:1546-1555. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

13. Yao G.B. A hepatitis B vírusfertőzés perinatális versus horizontális terjedésének jelentősége Kínában. *Gut.* 1996;38((Suppl. 2)):S39-S42. doi: 10.1136/gut.38.Suppl_2.S39. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

14. Custer B., Sullivan S.D., Hazlet T.K., Iloeje U., Veenstra D.L., Kowdley K.V. Global Epidemiology of Hepatitis B Virus. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004;38:S158-S168. doi: 10.1097/00004836-200411003-00008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

15. Edmunds W.J., Medley G.F., Nokes D.J., O'Callaghan C.J., Whittle H.C., Hall A.J. A hepatitis B vírus (HBV) epidemiológiai mintái a magasan endemikus területeken. *Epidemiol. Infect.* 1996;117:313-325. doi: 10.1017/S095026880001497. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

16. Kiire C.F. A hepatitis B epidemiológiája és profilaxisa a Szaharától délre fekvő Afrikában: A View from Tropical and Subtropical Africa. *Bél.* 1996;38:S5. doi: 10.1136/gut.38.Suppl_2.S5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

17. Shimakawa Y., Lemoine M., Njai H.F., Bottomley C., Ndow G., Goldin R.D., Jatta A., Jeng-Barry A., Wegmuller R., Moore S.E., et al. Natural History of Chronic HBV Infection in West Africa: A Longitudinal Population-Based Study from The Gambia. *Gut.* 2016;65:2007-2016. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309892. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

18. Breakwell L., Tevi-Benissan C., Childs L., Mihigo R., Tohme R. A hepatitis B elleni védekezés helyzete az afrikai régióban. *Pan Afr. Med. J.* 2017;27:17. doi: 10.11604/pamj.supp.2017.27.3.11981. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

19. Zheng H., Cui F.Q., Wang F.Z., Huang L.F., Shao X.P., Du J.F., Li J., Zhou Y., Zheng H.Z., Zhuo J.T., et al. The Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection in Women of Reproductive Age in Highly Endemic Areas in China. *J. Viral Hepat.* 2018;25:88-96. doi: 10.1111/jvh.12757. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

20. Gish R.G., Gadano A.C. Krónikus hepatitis B: Hepatitis Hepatitis Hepatitis Hepatitis Hepatitis: Jelenlegi epidemiológia az amerikai kontinensen és a kezeléssel kapcsolatos következmények. *J. Viral Hepat.* 2006;13:787-798. doi: 10.1111/j.1365-2893.2006.00787.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

21. Duarte M.C., Cardona N., Poblete F., González K., García M., Pacheco M., Botto C., Pujol F.H., Williams J.R. A Hepatitis B és Hepatitis D vírusfertőzések összehasonlító epidemiológiai vizsgálata a venezuelai Amazonas állam yanomami és piaroi indiánjaiban. *Trop. Med. Int. Health.* 2010;15:924-933. doi: 10.1111/j.1365-3156.2010.02560.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

22. Alvarado-Mora M.V., Fernandez M.F.G., Gomes-Gouvêa M.S., de Azevedo Neto R.S., Carrilho F.J., Pinho J.R.R. Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV) és Hepatitis Delta (HDV) vírusok a kolumbiai lakosság körében - Milyen az epidemiológiai helyzet? *PLoS ONE.* 2011;6:e18888. doi: 10.1371/journal.pone.0018888. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

23. da Costa C.A., Kimura L.O. A hepatitis B vírus molekuláris epidemiológiája a Curuçá és Itaquai folyók őslakos lakossága körében, Javari-völgy, Amazonas állam, Brazília. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2012;45:457-462. doi: 10.1590/S0037-86822012000400008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

24. Ormaeche M., Whittembury A., Pun M., Suárez-Ognio L. Hepatitis B vírus, szifilisz és HIV szeroprevalenciája terhes nők és férfi partnereik körében hat perui Amazonas-medencei őslakos populációban, 2007-2008. *Int. J. Infect. Dis.* 2012;16:e724- e730. doi: 10.1016/j.ijid.2012.05.1032. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

25. Jaramillo C.M., De La Hoz F., Porras A., Di Filippo D., Choconta-Piraquive L.A., Payares E., Montes N., Navas M.C. Hepatitis B vírus

jellemzése indián gyermekek és anyák körében Amazonas államból, Kolumbiából. *PLoS ONE*. 2017;12:1-15.

doi: 10.1371/journal.pone.0181643. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

26. Coimbra C.E.A., Santos R.V., Yoshida C.F.Y., Baptista M.L., Flowers N.M., Do Valle A.C.F. Hepatitis B epidemiológia és kulturális gyakorlatok Amazónia indián lakosságában: A Tupí-Mondé és a brazil Xavante. *Soc. Sci. Med.* 1996;42:1735-1743. doi: 10.1016/0277-9536(95)00295-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

27. Di Filippo Villa D., Cortes-Mancera F., Payares E., Montes N., De La Hoz F., Arbelaez M.P., Correa G., Navas M.C. Hepatitis D vírus és Hepatitis B vírus fertőzés az Amazonas állam, Kolumbia indián közösségeiben. *Virol. J.* 2015;12:172.

doi: 10.1186/s12985-015-0402-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

28. Garcia D., Porras A., Rico Mendoza A., Alvis N., Navas M.C., De La Hoz F., De Neira M., Osorio E., Valderrama J.F. Hepatitis B fertőzés ellenőrzése a kolumbiai Amazonasban 15 év hepatitis B elleni védőoltás után. A születési dózis hatékonysága és a jelenlegi prevalencia. *Vaccine*. 2018;36:2721-2726. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

29. Ríos-Hincapié C.Y., Murad-Rivera R., Tohme R.A., Ropero A.M., Gó mez B., Librado Cardona D., Forest Duque B.N., Cuellar D., Cardenas I., Krow-Lucal E., et al. Progress towards the Elimination of Hepatitis B in Children in Colombia: A Novel Two-Phase Study Approach. *J. Viral Hepat.* 2022;29:737-747. doi: 10.1111/jvh.13719. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

30. Erden S., Türker S., Çalangu S., Yilmaz G., Palanduz S., Badur S. A hepatitis B és C vírusok szerológiai markereinek vizsgálata Isztambulban, Törökországban. *Med. Princ. Pract.* 2003;12:184-188. doi: 10.1159/000070757. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

31. Iashina T.L., Favorov M.O., Shakhgil'dian I.V., Firsova S.N., Eraliev A.E., Zhukova L.D., Reznichenko R.G. The Prevalence of the Markers of the Viral Hepatitis B and Delta among the Population in Regions Differing in the Level of Morbidity. *Vopr. Virusol.* 1992;37:194-196. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

32. Hahné S.J.M., Veldhuijzen I.K., Wiessing L., Lim T.A., Salminen M., Laar M. van de Infection with Hepatitis B and C Virus in Europe: A Systematic Review of Prevalence and Cost-Effectiveness of Screening. *BMC Infect. Dis.* 2013;13:181. doi: 10.1186/1471-2334-13-181. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] [[Google Scholar](#)]

33. Badfar G., Shohani M., Nasirkandy M.P., Mansouri A., Abangah G., Rahmati S., Aazami S., Soleymani A., Azami M. A hepatitis B epidemiológiája terhes iráni nőknél: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch. Virol.* 2018;163:319-330.

doi: 10.1007/s00705-017-3551-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

34. Pujol F.H., Rodríguez I., Martínez N., Borberg C., Favorov M.O., Fields H.A., Liprandi F. Vírusos hepatitis szerológiai markerek a venezuelai Caracasban élő terhes nők körében: a hepatitis B és C perinatális átvitelének következményei. *Gen.* 1994;48:25-28. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

35. Trenchi A., Gastaldello R., Balangero M., Irizar M., Cudolá A., Gallego S. Retrospektív tanulmány a humán T-sejtes limfotróp vírus 1/2-es típusa, a HIV és a HBV prevalenciájáról terhes nőknél Argentínában. *J. Med. Virol.* 2007;79:1974-1978.

doi: 10.1002/jmv.21027. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

36. Souza M.T., de Pinho T.L.R., Santos M.D.C., dos Santos A., Monteiro V.L., Fonseca L.M.B., Ferreira P.A.M., de Souza Paiva Ferreira A. Prevalence of Hepatitis B among Pregnant Women Assisted at the Public Maternity Hospitals of São Luís, Maranhão, Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.* 2012;16:517-520. doi: 10.1016/j.bjid.2012.07.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

37. Kowdley K.V., Wang C.C., Welch S., Roberts H., Brosgart C.L. A krónikus hepatitis B előfordulása az Egyesült Államokban élő, külföldön született személyek körében származási ország szerint. *Hepatology*. 2012;56:422-433. doi: 10.1002/hep.24804. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

38. Ko S.C., Fan L., Smith E.A., Fenlon N., Koneru A.K., Murphy T.V. Becsült éves perinatális hepatitis B vírusfertőzések az Egyesült Államokban, 2000-2009. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2016;5:115-121. doi: 10.1093/jpids/piu115. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

39. Walker T.Y., Smith E.A., Fenlon N., Lazaroff J.E., Dusek C., Fineis P., Crowley S.A., Benson R., Veselsky S.L., Murphy T.V.

- Hepatitis B vírusfertőzéssel terhes nők jellemzői 5 amerikai közegészségügyi körzetben, 2008-2012. *Public Health Rep.* 2016;131:685-694. doi: 10.1177/0033354916663183. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
40. O'Sullivan B.G., Gidding H.F., Law M., Kaldor J.M., Gilbert G.L., Dore G.J. A krónikus hepatitis B vírusfertőzés becsült száma Ausztráliában, 2000. *Aust. N. Z. J. Public Health.* 2004;28:212-216. doi: 10.1111/j.1467-842X.2004.tb00697.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
41. Eto T., Shiraki K. Nemzeti projekt a hepatitis B vírus által az anyáról csecsemőre terjedő fertőzés megelőzésére Japánban. *Acta Paediatr. Jpn. Overseas Ed.* 1989;31:681-684. doi: 10.1111/j.1442-200X.1989.tb01379.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
42. Saint-Vel O. Megjegyzés a súlyos sárgaság egy formájáról terhes nőknél. *Gaz. Hôpitaux Civ. Mil.* 1862;65:538-539. [[Google Scholar](#)]
43. Stokes J., Berk J.E., Malamut L.L., Drake M.E., Barondess J.A., Bashe W.J., Wolman I.J., Farquhar J.D., Bevan B., Drummond R.J., et al. THE CARRIER STATE IN VIRAL HEPATITIS. *J. Am. Med. Assoc.* 1954;154:1059-1065. doi: 10.1001/jama.1954.02940470011003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Zuckerman A.J. A magzati és újszülöttkori hepatitis b problémája és ellenőrzése. In: Krugman S., Gershon A., szerkesztők. *A magzat és az újszülött fertőzései.* Alan Liss; New York, NY, USA: 1975. [[Google Scholar](#)]
45. Stevens C.E., Beasley R.P., Tsui J., Lee W.-C. A hepatitis B antigén vertikális terjedése Tajvanon. *N. Engl. J. Med.* 1975;292:771- 774. doi: 10.1056/NEJM197504102921503. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
46. Okada K., Kamiyama I., Inomata M., Imai M., Miyakawa Y., Mayumi M. E antigén és Anti-E a tünetmentes hordozó anyák szérumban, mint a hepatitis B vírus csecsemőre történő pozitív és negatív átvitelének mutatói. *N. Engl. J. Med.* 1976;294:746-749. doi: 10.1056/NEJM197604012941402. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
47. O'Connell A.P., Urban M.K., London W.T. Pekin kacsaembriók természetes úton történő fertőzése kacsa hepatitis B vírus által. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1983;80:1703. doi: 10.1073/pnas.80.6.1703. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
48. Kulonen K., Millman I. A Woodchuck Hepatitis Virus vertikális terjedése. *J. Med. Virol.* 1988;26:233-242. doi: 10.1002/jmv.1890260303. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
49. Yu M., Jiang Q., Gu X., Ju L., Ji Y., Wu K., Jiang H. A hepatitis B vírus vertikális transzmissziója és a HBsAg expressziója a petefészkek tüszőiben és a placentában. *PLoS ONE.* 2013;8:e54246. doi: 10.1371/journal.pone.0054246. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
50. Xu D.Z., Yan Y.P., Choi B.C.K., Xu J.Q., Men K., Zhang J.X., Liu Z.H., Wang F.S. A hepatitis B vírus transzplacentáris transzmissziójának kockázati tényezői és mechanizmusa: A Case-Control Study. *J. Med. Virol.* 2002;67:20-26. doi: 10.1002/jmv.2187. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
51. Yan Y., Xu D., Wang W. A placenta szerepe a hepatitis B vírus méhen belüli átvitelében. *Zhonghua Fu Chan Chan Ke Za Zhi.* 1999;34:392-395. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Lin H.H., Lee T.Y., Chen D.S., Sung J.L., Ohto H., Etoh T., Kawana T., Mizuno M. A HBeAg-pozitív anyai vér transzplacentáris szivárgása a legvalószínűbb útvonal a méhen belüli hepatitis B vírusfertőzés okozásában. *J. Pediatr.* 1987;111:877-881. doi: 10.1016/S0022-3476(87)80210-X. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
53. Piratvisuth T. A terhesség alatti HBV-fertőzés optimális kezelése. *Liver Int.* 2013;33((Suppl. S1)):188-194. doi: 10.1111/liv.12060. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
54. Mennuti M.T., Brummond W., Crombleholme W.R., Schwarz R.H., Arvan D.A. Genetikai amniocentézishez társuló magzati-anyai vérzés. *Obstet. Gynecol.* 1980;55:48-54. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Ko T.M., Tseng L.H., Chang M.H., Chen D.S., Hsieh F.J., Chuang S.M., Lee T.Y. Amniocentesis olyan anyáknál, akik hepatitis B vírus-hordozók, nem teszi ki a csecsemőt a hepatitis B vírusfertőzés fokozott kockázatának. *Arch. Gynecol. Obstet.* 1994;255:25-30. doi: 10.1007/BF02390671. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] [[Google Scholar](#)]

56. Alexander J.M., Ramus R., Jackson G., Sercely B., Wendel G.D. A hepatitis B átvitel kockázata amniocentézist követően krónikus hepatitis B hordozóknál. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 1999;7:283. doi: 10.1155/S1064744999000526. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
57. Shao Q., Zhao X., Yao Li M.D. A perifériás vér mononukleáris sejtjeinek az anyától a csecsemőig történő szállításának szerepe a HBV intrauterin fertőzésben. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013;288:1257-1261. doi: 10.1007/s00404-013-2893-x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
58. Xu Y.Y., Liu H.H., Zhong Y.W., Liu C., Wang Y., Jia L.L., Qiao F., Li X.X., Zhang C.F., Li S.L., et al. Peripheral Blood Mononuclear Cell Traffic Plays a Crucial Role in Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis B Virus. *Int. J. Biol. Sci.* 2015;11:266. doi: 10.7150/ijbs.10813. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)] [[Google Scholar](#)].
59. Joshi S.S., Gao S., Castillo E., Coffin C.S. Precore (C)/C promóter mutánsok jelenléte a krónikus hepatitis B (CHB) hordozók perifériás vér mononukleáris sejtjeiben a terhesség alatt nem korrelál a májbetegség fokozott kockázatával 4 év követés után. *Dig. Dis. Sci.* 2020;65:204-214. doi: 10.1007/s10620-019-05745-w. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
60. Dwivedi M., Misra S.P., Misra V., Pandey A., Pant S., Singh R., Verma M. Hepatitis B fertőzés szeroprevalenciája a terhesség alatt és a perinatális transzmisszió kockázata. *Indian J. Gastroenterol.* 2011;30:66-71. doi: 10.1007/s12664-011-0083-y. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
61. Nie R., Jin L., Zhang H., Xu B., Chen W., Zhu G. A hepatitis B vírus jelenléte az oocitákban és embriókban: A hepatitis B vírus átvitelének kockázata in vitro megtermékenyítés során. *Fertil. Steril.* 2011;95:1667-1671. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.043. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
62. Hu X.L., Zhou X.P., Qian Y.L., Wu G.Y., Ye Y.H., Zhu Y.M. A hepatitis B vírus jelenléte és expressziója emberi petesejtben és embriókban. *Hum. Reprod.* 2011;26:1860-1867. doi: 10.1093/humrep/der103. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
63. Jin L., Nie R., Li Y., Xiao N., Zhu L., Zhu G. Hepatitis B felszíni antigén az oocitákban és embriókban nem eredményezhet vertikális átvitelt a hepatitis B vírushordozók utódaira. *Fertil. Steril.* 2016;105:1010-1013. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.12.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
64. Hadchouel M., Scotto J., Huret J.L., Molinie C., Villa E., Degos F., Brechot C. A HBV DNS jelenléte a spermiumokban: A HBV lehetséges vertikális transzmissziója a csírvonalon keresztül. *J. Med. Virol.* 1985;16:61-66. doi: 10.1002/jmv.1890160109. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
65. Cai Q.X., Zhu Y.Y. A hepatitis B vírus a férfi csírvonalon keresztül terjed? Egy szeroepidemiológiai vizsgálat magzatokban. *Int. J. Infect. Dis.* 2013;17:e54-e58. doi: 10.1016/j.ijid.2012.09.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
66. Wong V.C.W., Lee A.K.Y., Ip H.M.H. A hepatitis B antigének átvitele tünetmentes anyákból a magzatra és a csecsemőre. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1980;87:958-965. doi: 10.1111/j.1471-0528.1980.tb04458.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
67. Chen L.Z., Zhou W.Q., Zhao S.S., Liu Z.Y., Wen S.W. A Nested Case-Control Study of Maternal-Neonatal Transmission of Hepatitis B Virus in a Chinese Population. *World J. Gastroenterol.* 2011;17:3640-3644. doi: 10.3748/wjg.v17.i31.3640. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
68. Tao C.C., Yao D.S., Lin M.Y., Lin C.Y., Hsieh T.T. Hepatitis B vírus DNS a méhnyakszájsejtben. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1991;115:607-609. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
69. Lee S.D., Tsai Y.T., Wu T.C., Lo K.J., Wu J.C., Yang Z.L., Ng H.T. A császármetszés szerepe a hepatitis B vírus anya-gyermek átvitelének megelőzésében. *Lancet.* 1988;2:833-834. doi: 10.1016/S0140-6736(88)92792-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
70. Wang J., Zhu Q., Zhang X. A szülés módjának hatása a hepatitis B vírus anya-gyermek átvitelére immunprofilaxis révén. *Chin. Med. J.* 2002;115:1510-1512. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].
71. Degli Esposti S., Shah D. Hepatitis B a terhességben: Kihívások és kezelés. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2011;40:355-372. doi:

10.1016/j.gtc.2011.03.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

72. Chen X., Chen J., Wen J., Xu C., Zhang S., Zhou Y.H., Hu Y. A szoptatás nem kockázati tényezője a hepatitis B vírus anyáról gyermekre történő átvitelének. *PLoS ONE*. 2013;8:e55303. doi: 10.1371/journal.pone.0055303. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

73. Boxall E.H., Flewett T.H., Dane D.S., Cameron C.H., Maccallum F.O., Lee T.W. Letter: Hepatitis-B felszíni antigén az anyatejben. *Lancet*. 1974;2:1007-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(74)92093-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

74. Linnemann C.C., Goldberg S. Levél: HBsAg az anyatejben. *Lancet*. 1974;2:155. doi: 10.1016/S0140-6736(74)91574-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

75. Lin H.H., Hsu H.Y., Chang M.H., Chen P.J., Chen D.S. Hepatitis B vírus a HBeAg-pozitív hordozó anyák kolosztromában. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993;17:207-210. doi: 10.1097/199308000/00005176-199308000-00014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

76. Yang D., Li Y., Song J. A HBV-DNS és CMV-DNS polimeráz láncreakcióval történő kimutatásának jelentősége az anyatej szűrésében. *Hunan Yi Ke Ke Da Xue Xue Bao*. 1999;24:44-46. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)].

77. Milich D., Liang T.J. A hepatitis B e antigén biológiai alapjának feltárása a hepatitis B vírusfertőzésben. *Hepatology*. 2003;38:1075-1086. doi: 10.1053/jhep.2003.50453. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

78. Chen M., Sällberg M., Hughes J., Jones J., Guidotti L.G., Chisari F.V., Billaud J.-N., Milich D.R. Immuntolerancia-megosztás a hepatitis B vírus precore és core fehérjéi között. *J. Virol.* 2005;79:3016-3027. doi: 10.1128/JVI.79.7.3016-3027.2005. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

79. Wang Z., Zhang J., Yang H., Li X., Wen S., Guo Y., Sun J., Hou J. A HBV DNS-szint és a HBeAg-titer mennyiségi elemzése hepatitis B felszíni antigén pozitív anyák és csecsemők esetében: HBeAg átjutása a placentán keresztül és a bomlás mértéke a csecsemőkben. *J. Med. Virol.* 2003;71:360-366. doi: 10.1002/jmv.10493. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

80. Trehanpati N., Hissar S., Shrivastav S., Sarin S.K. A hepatitis B vírus újszülöttekben való perzisztenciájának immunológiai mechanizmusai. *Indian J. Med. Res.* 2013;138:700. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[Google Scholar](#)].

81. Tian Y., Kuo C.F., Akbari O., Ou J.-H.J. Az anyai eredetű hepatitis B vírus e antigén megváltoztatja a makrofágok működését az utódokban, hogy a vírus vertikális átvitel követő perzisztenciáját elősegítse. *Immunity*. 2016;44:1204-1214. doi: 10.1016/j.immuni.2016.04.008. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

82. Tzeng H.T., Tsai H.F., Liao H.J., Lin Y.J., Chen L., Chen P.J., Hsu P.N. PD-1 blokkolás visszafordítja az immunrendszeri diszfunkciót és a hepatitis B vírus perzisztenciáját egy egér állatmodellben. *PLoS ONE*. 2012;7:e39179. doi: 10.1371/journal.pone.0039179. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

83. Isogawa M., Chung J., Murata Y., Kakimi K., Chisari F.V. CD40 aktiválás megmenti a vírusellenes CD8⁺ T-sejteket a PD-1 által közvetített kimerüléstől. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003490. doi: 10.1371/journal.ppat.1003490. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

84. Burk R.D., Hwang L.Y., Ho G.Y.F., Shafritz D.A., Beasley R.P. Outcome Of Perinatal Hepatitis B Virus Exposure Is Dependent On Maternal Virus Load. *J. Infect. Dis.* 1994;170:1418-1423. doi: 10.1093/infdis/170.6.1418. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

85. del Canho R., Grosheide P.M., Schalm S.W., de Vries R.R.P., Heijntink R.A. Az újszülöttkori hepatitis B elleni védőoltás kudarca: A HBV-DNS-szintek szerepe a Hepatitis B-t hordozó anyáknál és a HLA antigének szerepe az újszülötteknél. *J. Hepatol.* 1994;20:483-486. doi: 10.1016/S0168- 8278(05)80494-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

86. Wiseman E., Fraser M.A., Holden S., Glass A., Kidson B.L., Heron L.G., Maley M.W., Ayres A., Locarnini S.A., Levy M.T. Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus: Egy ausztrál tapasztalat. *Med. J. Aust.* 2009;190:489-492. doi: 10.5694/j.1326- 5377.2009.tb02524.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

87. Andersson M.I., Maponga T.G., Ijaz S., Theron G., Preiser W., Tedder R.S. Magas HBV-vírusterhelés HIV-fertőzött terhes nőknél egy

dél-afrikai tercier kórházban. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2012;60:e111-e112. doi: 10.1097/QAI.0b013e31825aeee7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

88. Chasela C.S., Kourtis A.P., Wall P., Drobeniuc J., King C.C., Thai H., Teshale E.H., Hosseinipour M., Ellington S., Codd M.B., et al. Hepatitis B vírusfertőzés HIV-fertőzött terhes nők körében Malawiban és a csecsemőkre történő átvitel. *J. Hepatol.* 2014;60:508-514. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.029. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

89. Tatematsu K., Tanaka Y., Kurbanov F., Sugauchi F., Mano S., Maeshiro T., Nakayoshi T., Wakuta M., Miyakawa Y., Mizokami M. A Hepatitis B vírus ismert emberi és majom genotípusoktól eltérő genetikai változata, amelyet egy japán betegből izoláltak és ideiglenesen új genotípusba soroltak. *J. Virol.* 2009;83:10538-10547. doi: 10.1128/JVI.00462-09. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

90. Shi W., Zhang Z., Ling C., Zheng W., Zhu C., Carr M.J., Higgins D.G. Hepatitis B vírus szubgenotipizálása: History, Effects of Recombination, Misclassifications, and Corrections. *Infect. Genet. Evol.* 2013;16:355-361. doi: 10.1016/j.meegid.2013.03.021. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

91. Kew M.C., Kassianides C., Berger E.L., Song E., Dusheiko G.M. A krónikus hepatitis B vírusfertőzés prevalenciája Szwédban élő terhes fekete nők körében. *J. Med. Virol.* 1987;22:263-268. doi: 10.1002/jmv.1890220310. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

92. Zhang S.L., Han X.B., Yue Y.F. Kapcsolat a terhes nők HBV-vírémia szintje és a méhen belüli fertőzés között: Neated PCR a HBV DNS kimutatására. *World J. Gastroenterol.* 1998;4:61-63. doi: 10.3748/wjg.v4.i1.61. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

93. Kao J.H., Chen P.J., Lai M.Y., Chen D.S. Hepatitis B vírus B és C genotípusával fertőzött véradók klinikai és virológiai szempontjai. *J. Clin. Microbiol.* 2002;40:22. doi: 10.1128/JCM.40.1.22-25.2002. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

94. Chu C.J., Hussain M., Lok A.S.F. Hepatitis B vírus B genotípusa korábbi HBeAg szerokonverzióval jár, összehasonlítva a Hepatitis B vírus C genotípusával. *Gastroenterology.* 2002;122:1756-1762. doi: 10.1053/gast.2002.33588. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

95. Candotti D., Opere-Sem O., Rezvan H., Sarkodie F., Allain J.P. A Hepatitis B vírus molekuláris és szerológiai jellemzése ghánai véradókban, akiknek a véradója megemelkedett alanin-aminotranszferázzal rendelkezik és nem. *J. Viral Hepat.* 2006;13:715-724. doi: 10.1111/j.1365-2893.2006.00741.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

96. Liu S.L., Dong Y., Zhang L., Li M.W., Wo J.E., Lu L.W., Chen Z.J., Wang Y.Z., Ruan B. A HBV gén heterogenitásának hatása a HBV-vakcinákkal történő immunizáció sikertelenségére Kelet-Kínában. *Arch. Virol.* 2009;154:437-443. doi: 10.1007/s00705-009-0315-y. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

97. Singh A.E., Plitt S.S., Osiowy C., Surynicz K., Kouadjo E., Preiksaitis J., Lee B. Az oltás sikertelenségével és a hepatitis B vertikális átvitelével kapcsolatos tényezők kanadai anyák és csecsemők egy kohorszában. *J. Viral Hepat.* 2011;18:468-473. doi: 10.1111/j.1365-2893.2010.01333.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

98. Yin Y., Zhang P., Tan Z., Zhou J., Wu L., Hou H., Hou H. A Pre-S/S génmutációk és a hepatitis B vírus vertikális transzmissziójának összefüggése. *Hepat. Mon.* 2016;16:32160. doi: 10.5812/hepatmon.32160. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

99. Terazawa S., Kojima M., Yamanaka T., Yotsumoto S., Okamoto H., Tsuda F., Miyakawa Y., Mayumi M. Hepatitis B vírus mutánsok precocore régió defektusokkal két Fulminant Hepatitisben szenvedő csecsemőnél, akiknek anyja pozitív a Hepatitis B e antigén ellenanyagára. *Pediatr. Res.* 1991;29:5-9. doi: 10.1203/00006450-199101000-00002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

100. Friedt M., Gerner P., Wintermeyer P., Wirth S. Teljes hepatitis B vírus genom analízis HBsAg pozitív anyák és Fulminant Hepatitis B-ben szenvedő csecsemők esetében. *BMC Gastroenterol.* 2004;4:11. doi: 10.1186/1471-230X-4-11. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

101. Liang T.J., Hasegawa K., Rimon N., Wands J.R., Ben-Porath E. A Hepatitis B vírus mutáns, amely a Fulminant Hepatitis epidémiájához társul. *N. Engl. J. Med.* 1991;324:1705-1709. doi: 10.1056/NEJM19910613133242405. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google](#)

102. Aye T.T., Uchida T., Becker S.O., Hirashima M., Shikata T., Komine F., Moriyama M., Arakawa Y., Mima S., Mizokami M., et al. Variations of Hepatitis B Virus Precore/Core Gene Sequence in Acute and Fulminant Hepatitis B. *Dig. Dis. Sci.* 1994;39:1281-1287. doi: 10.1007/BF02093794. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
103. Sa-nguanmoo P., Tangkijvanich P., Tharmaphornpilas P., Rasdjarmrearnsook A.O., Plianpanich S., Thawornsuk N., Theamboonlers A., Poovorawan Y. A csecsemők és anyák oltási kudarcával összefüggő hepatitis B vírus molekuláris elemzése: A Case-Control Study in Thailand. *J. Med. Virol.* 2012;84:1177-1185. doi: 10.1002/jmv.23260. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
104. Nair P.V., Weissman J.Y., Tong M.J., Thursby M.W., Paul R.H., Henneman C.E. Hepatitis B Immunglobulin hatékonysága a hepatitis B vírus perinatális átvitelének megelőzésében. *Gastroenterology.* 1984;87:293-298. doi: 10.1016/0016-5085(84)90703-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
105. Lee C., Gong Y., Brok J., Boxall E.H., Glud C. A hepatitis B immunizáció hatása a hepatitis B felszíni antigénre pozitív anyák újszülöttjeinél: szisztematikus áttekintés és metaanalízis. *BMJ.* 2006;332:328-332. doi: 10.1136/bmj.38719.435833.7C. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
106. Michel M.L., Tiollais P. Hepatitis B vakcinák: Védő hatékonyság és terápiás potenciál. *Pathol. Biol.* 2010;58:288-295. doi: 10.1016/j.patbio.2010.01.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
107. Pande C., Sarin S.K., Patra S., Kumar A., Mishra S., Srivastava S., Bhutia K., Gupta E., Mukhopadhyay C.K., Dutta A.K., et al. Hepatitis B oltás hepatitis B immunglobulinnal vagy anélkül a HBsAg-pozitív anyától született csecsemők születésekor megelőzi a HBV nyílt átvitelét, de nem akadályozza meg az okkult HBV fertőzést a csecsemőkben: A Randomized Controlled Trial. *J. Viral Hepat.* 2013;20:801-810. doi: 10.1111/jvh.12102. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
108. Machaira M., Papaevangelou V., Vouloumanou E.K., Tansarli G.S., Falagas M.E. Hepatitis B vakcina önmagában vagy hepatitis B immunglobulinnal HBsAg+/HBeAg- anyák újszülöttjeinél: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015;70:396-404. doi: 10.1093/jac/dku404. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
109. Yuan J., Lin J., Xu A., Li H., Hu B., Chen J., Yao J., Dong H., Jiang M. A három dóziszú hepatitis B immunglobulin szülés előtti immunprofilaxisa nem hatékony: A Single-Centre Randomized Study. *J. Viral Hepat.* 2006;13:597-604. doi: 10.1111/j.1365-2893.2006.00738.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
110. Song Y.M., Sung J., Yang S., Choe Y.H., Chang Y.S., Park W.S. A hepatitis B vírus vertikális átadása elleni immunprofilaxis kudarcával összefüggő tényezők. *Eur. J. Pediatr.* 2007;166:813-818. doi: 10.1007/s00431-006-0327-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
111. Hsu H.Y., Chang M.H., Ni Y.H., Chen H.L. Hepatitis B felületi variáns fertőzés felmérése gyermekeknél 15 évvel az országos oltási program után Tajvanon. *Gut.* 2004;53:1499-1503. doi: 10.1136/gut.2003.034223. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
112. Komatsu H., Inui A., Umetsu S., Tsunoda T., Sogo T., Konishi Y., Fujisawa T. A hepatitis B vírus G145R mutánsának értékelése, mint kisebb törzs az anyáról gyermekre történő átvitelben. *PLoS ONE.* 2016;11:e0165674. doi: 10.1371/journal.pone.0165674. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
113. Xu W.M., Cui Y.T., Wang L., Yang H., Liang Z.Q., Li X.M., Zhang S.L., Qiao F.Y., Campbell F., Chang C.N., et al. Lamivudine in Late Pregnancy to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus Infection: A Multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollált vizsgálat. *J. Viral Hepat.* 2009;16:94-103. doi: 10.1111/j.1365-2893.2008.01056.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
114. Ayres A., Yuen L., Jackson K.M., Manoharan S., Glass A., Maley M., Yoo W., Hong S.P., Kim S.O., Luciani F., et al. Short Duration of Lamivudine for the Prevention of Hepatitis B Virus Transmission in Pregnancy: A hatásosság hiánya és a rezisztenciamutációk szelekciója. *J. Viral Hepat.* 2014;21:809-817. doi: 10.1111/jvh.12212. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

115. Han G.R., Cao M.K., Zhao W., Jiang H.X., Wang C.M., Bai S.F., Yue X., Wang G.J., Tang X., Fang Z.X. A Telbivudin hatékonyságát és biztonságosságát vizsgáló prospektív és nyílt vizsgálat a terhességben a hepatitis B vírusfertőzés perinatális átvitelének megelőzésére. *J. Hepatol.* 2011;55:1215-1221. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.032. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
116. Deng M., Zhou X., Gao S., Yang S.G., Wang B., Chen H.Z., Ruan B. A Telbivudin hatása a késői terhességben a hepatitis B vírus méhen belüli átvitelének megelőzésére: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Virolog. J.* 2012;9:185. doi: 10.1186/1743-422X-9-185. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
117. Pan C.Q., Mi L.J., Bunchorntavakul C., Karsdon J., Huang W.M., Singhvi G., Ghany M.G., Reddy K.R. Tenofovir Disoproxil Fumarate for Prevention of Vertical Transmission of Hepatitis B Virus Infection by Highly Viremic Pregnant Women: A Case Series. *Dig. Dis. Sci.* 2012;57:2423-2429. doi: 10.1007/s10620-012-2187-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
118. Celen M.K., Mert D., Ay M., Dal T., Kaya S., Yildirim N., Gulsun S., Barcin T., Kalkanli S., Dal M.S., et al. A Tenofovir Disoproxil Fumarate hatékonysága és biztonságossága a terhességben a HBV fertőzés vertikális transzmissziójának megelőzésére. *World J. Gastroenterol.* 2013;19:9377-9382. doi: 10.3748/wjg.v19.i48.9377. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
119. Ma Z., Yang X., Jiang T., Bai M., Zheng C., Zeng S., Sun D., Jiang H. Több SLC és ABC transzporter járul hozzá az Entecavir placentáris transzferéhez. *Drug Metab. Dispos.* 2017;45:269-278. doi: 10.1124/dmd.116.073304. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].
120. Pirillo M.F., Scarcella P., Andreotti M., Jere H., Buonomo E., Sagno J.B., Amici R., Mancini M.G., Leone P., Ceffa S., et al. Hepatitis B vírus anyáról gyermekre történő átvitele a terhesség és szoptatás alatt lamivudin-tartalmú antiretrovirális kezelésben részesülő HIV-fertőzött nők körében. *J. Viral Hepat.* 2015;22:289-296. doi: 10.1111/jvh.12301. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)].

As a library, NLM provides access to scientific literature. Inclusion in an NLM database does not imply endorsement of, or agreement with, the contents by NLM or the National Institutes of Health.

Learn more: [PMC Disclaimer](#) | [PMC Copyright Notice](#)



[Microorganisms](#). 2023 May; 11(5): 1140.

Published online 2023 Apr 27. doi: [10.3390/microorganisms11051140](https://doi.org/10.3390/microorganisms11051140)

PMCID: PMC10221798

PMID: [37317114](#)

Vertical Transmission of Hepatitis B Virus—An Update

[Diana di Filippo Villa](#) and [Maria-Cristina Navas](#)*

Isabelle Chemin, Academic Editor and Flor H. Pujol, Academic Editor

Abstract

Hepatitis B virus (HBV) infection is a major public health problem in the world. Approximately 296 million people are chronically infected. In endemic areas, vertical transmission is a common route of transmission. There are several strategies for the prevention of HBV vertical transmission, such as antiviral treatment during the third trimester of pregnancy and immunoprophylaxis to newborns that includes the administration of hepatitis B immune globulin (HBIG) and an HBV vaccine. Despite this, immunoprophylaxis failure can occur in up to 30% of infants born to HBeAg-positive mothers and/or with high viral load. Therefore, management and prevention of HBV vertical transmission is of paramount significance. In this article, we provided a review of the epidemiology, mechanisms of pathogenesis and risk factors of vertical transmission, as well as the strategies implemented to prevent the infection.

Keywords: hepatitis B virus (HBV), vertical transmission, risk factors, immunoprophylaxis, antiviral treatment, peripheral blood mononuclear cells (PBMC)

1. Introduction

The hepatitis B virus (HBV) is a major public health problem that affects approximately 2 billion people worldwide. Of these, 296 million are chronically infected [1]. In 2017, the World Health Organization set the goal to eliminate viral hepatitis by 2030, which is defined as 90% reduction in incidence and 65% reduction in liver-related deaths from the 2015 baseline [2].

HBV is a hepatotropic virus that belongs to the *Hepadnaviridae* family. The viral genome is a DNA of about 3.2 Kb that has four overlapping open reading frames (ORFs): S, X, P, and C. The S/preS ORF encodes the three forms of hepatitis B surface antigen (HBsAg): long (HBsAg-L), medium (HBsAg-M) and small (HBsAg-S). The regulatory protein X (HBx) is transcribed from X ORF; the P ORF encodes the viral DNA polymerase; and the C ORF encodes the core protein (HBcAg) and a related protein called which is the precursor of the secreted protein known as antigen e (HBeAg) [3,4].

The diagnosis of HBV infection is established by detection of the molecular and serologic markers: viral DNA, HBsAg, HBeAg, anti-HBs, anti-HBe and anti-HBc (IgM and total antibodies) ([Table 1](#)).

Table 1

Serological and molecular markers of HBV infection.

Markers	Clinical Significance
HBsAg	First serologic marker of infection; detectable 3 weeks before the onset of symptoms. The positivity of this marker for ≥ 6 months indicates chronicity.
HBeAg	Detectable from 3 to 6 weeks before development of symptoms; indicates high level of viral replication and is related to immune tolerance.
Anti-HBs	Detectable from 1 to 3 months after vaccination (antibody titre >10 mIU/mL) or after clinical resolution of acute infection. These two states can be distinguished by detection of anti-HBc-Total, which is present in subjects who had HBV infection but absent in vaccinated.
IgM anti-HBc	Marker of acute infection or recent infection; appears with the onset of symptoms and persists for up to 32 weeks after infection. Exceptionally, it can reappear during a flare in chronic hepatitis B.
Total anti-HBc	Marker of previous or ongoing infection with HBV; persists for life.
Anti-HBe	Marker of resolution if it is detected together with anti-HBs. Marker present in phases 3 and 4 of chronic infection.
HBV DNA	Viral replication (IU/mL).

Hepatitis B surface Antigen (HBsAg); Hepatitis B e Antigen (HBeAg); Antibody to Hepatitis B surface Antigen (Anti-HBs); Antibody to Hepatitis B e Antigen (Anti-HBe); Total antibody to hepatitis B core antigen (Total anti-HBc); IgM antibody to hepatitis B core antigen (IgM anti-HBc).

Four routes of transmission have been described: (1) parenteral, i.e., by transfusion, re-used syringes and needles and contact of blood; (2) sexual; (3) vertical; (4) horizontal, i.e., by contact with body fluids, such as saliva, shared toothbrushes and secretory skin lesions [[3](#)].

In high endemic areas (Africa and Southeast Asia), HBV infection is acquired predominantly during the perinatal period or in early childhood [[5,6](#)]. Approximately 70–90% of infants born to HBeAg positive mothers in absence of active and passive immunization became chronically infected [[6,7,8](#)]. This risk is markedly reduced when HBV vaccine is given along with hepatitis B immune globulin (HBIG) in the first 12 h of life of the newborn along with antiviral therapy for the mother before delivery. Nevertheless, the immunoprophylaxis of some cases is not 100% protective; indeed, between 8% and 30% of infants can become infected [[8,9,10,11](#)]. Failures in immunoprophylaxis are related to the positivity of HBeAg and a high viral load in the mother, increasing the risk of vertical transmission.

2. Epidemiology of HBV Infection

According to the latest estimation, approximately two billion people worldwide have evidence of past or present HBV; 296 million individuals are chronically infected and almost 820,000 result in annual deaths from HBV-related liver disease [1,12]. The overall prevalence of HBsAg is 3.9% of the human population; however, it varies from country to country and depends on the complex interplay of behavioral, environmental, economic, geopolitical and host factors.

Three epidemiological patterns of HBV infection have been established according to the prevalence of HBsAg in general population: low endemicity (<2%; the United States of America (USA), Canada, Western Europe and some countries of South America), intermediate (2–7%; Middle East, Eastern Europe, Alaska, Greenland, Pacific Islands, Central America and South America) and high ($\geq 8\%$; China, sub-Saharan Africa and the Amazon basin, among other regions) [6,12]. The variations in HBV endemicity are also frequently correlated with the predominant mode of transmission (Figure 1).

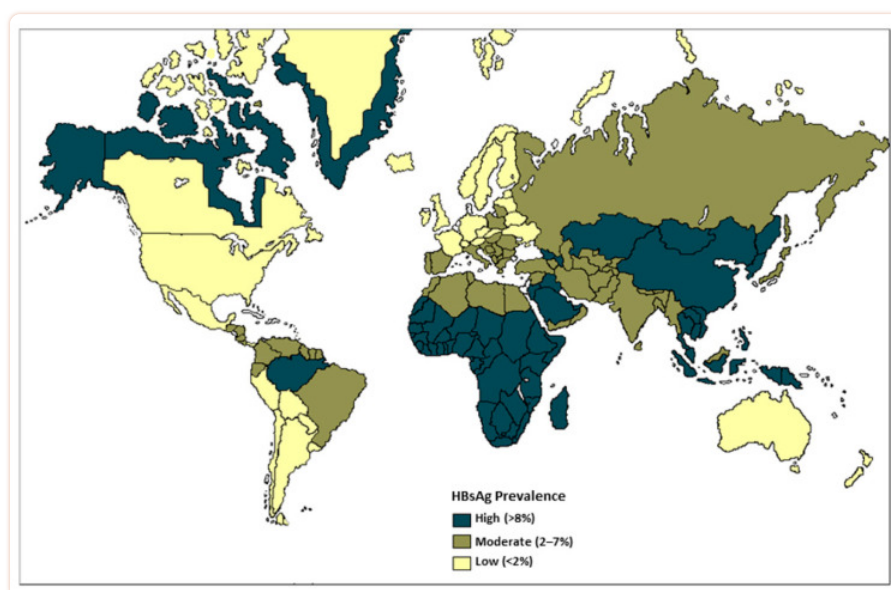


Figure 1

Global prevalence of chronic HBV. Adapted from source: Centers for Disease Control (CDC) 2020.

In a highly endemic setting, most cases of hepatitis B infection are due to vertical transmission (mother-to-child infection) and horizontal transmission (exposure to infected family members) [13,14,15,16,17,18,19]. It has been estimated that 45% of the world's population lives in endemic areas for HBV infection. In Asian and African countries, the vertical transmission is a common route as a considerable proportion of women are highly infectious at childbirth age, related to HBeAg positivity and a high viral load. Indeed, the prevalence of HBsAg among women of childbearing age in four provinces in China was higher than the national average prevalence for the same age group of women (11.8% vs. 6.6%). Moreover, HBsAg prevalence in women between 15 and 19 years of age was 5.21% (IC 4.05–6.36), and it was significantly higher (11.83%; IC 10.06–13.59) in women over the age of 40. This is probably due to the fact that older women were infected before the universal vaccination program [19]. Similar results were found in different regions of Africa, where the prevalence rank of HBsAg in pregnant women was 6.3–15.5% in western Africa, 7.7–9.2% in central Africa and 3.9–14.2% [18] in eastern and southern Africa. Given that the prevalence of HBsAg in pregnant women varies considerably from country to country, some studies suggest that the risk of perinatal infection may be lower in some African countries, and horizontal transmission would be the most frequent [15,17]. In any case, the prevalence of chronic HBV

infection in women in these endemic regions represents a threat to maternal health and a risk of mother-to-child transmission. It demonstrates the conditions of vulnerability related to ethnicities, socio-economic status and education levels.

The Amazon basin is also a high endemic region for HBV infection [20,21,22,23,24,25]. The causes for high HBV prevalence are not completely understood, but it is likely a multifactorial problem: earlier age of pregnancy (relating to greater likelihood of high maternal viral load among women with CHB); crowded house; feeding small children with food previously chewed by the mothers; practices eliciting blood-to-blood contact, including ritual body modification or scarification; inadequate access to timely vaccination; and absence of effective primary health care and promotion and prevention programs [26,27]. A cross-sectional study was performed in 6 out of the 42 indigenous populations settled in the Peruvian Amazon. The prevalence of HBsAg in pregnant women was 2.11% (11/522) and the prevalence of anti-HBc was 42.06% (522/1241), indicating that a significant proportion of the population was exposed to the virus [24]. On other hand, the study showed that anti-HBc positivity in pregnant women was associated with age at pregnancy, first sexual intercourse at <16 years, bisexual partners and no condom use.

A study in an indigenous population inhabiting the Curuçá and Itaquai river basins of the Javari Valley in the Brazilian Amazon region described the markers of HBV infection. A total of 180 serum samples obtained from 87 (48.3%) men and 93 (51.7%) women were analyzed. The prevalence of HBV infection according to the ORF S detection (PCR) was 50.6% (44/87) in men and 51.6% (48/93) in women. Of these women, 21.5% (20/93) were pregnant and 75% (15/20) were HBV positive, showing a statistical difference ($p = 0.009$) when compared to the prevalence of HBV infection in non-pregnant women (40.4% (21/52)) [23]. The prevalence of HBV molecular markers found in pregnant women confirm the importance of prevention of vertical HBV transmission in the Amazon region's populations.

An interesting analysis of HBV infection was carried out in 1275 children and 572 mothers from 37 indigenous communities in the state of Amazonas, Colombia [25]. The average age of mothers and children was 32 ± 8.3 years (range 16 and 59 years) and 5 ± 3 years (range 6 months and 11 years old), respectively. The prevalence of anti-HBc in mothers' population was 30.9% (176/572) and 9% (52/572) were positive for both anti-HBc and HBsAg markers. While 3.6% (46/1275) of children was positive for anti-HBc marker and 0.5% (7/1275) were also positive for HBsAg. The low prevalence of HBsAg observed in children confirmed the effectiveness of the hepatitis B vaccine program in this population; however, the frequency of HBV infection is still high in people born before 1994 when universal vaccination began, as reported in these indigenous mothers. This finding could be indicative of vertical transmission risk that could be increased in the absence of complete and timely immunoprophylaxis in the children. Indeed, this study demonstrated that being born to an HBsAg positive mother increases 2.5-fold the risk of the child being HBsAg + (OR = 2.45, 95% CI 1.33–4.46). Moreover, Garcia D et al. analyzed the vaccination records of this population and reported that the children with timely vaccination (birth dose and doses at 2, 4 and 6 months) had 70% less risk of being infected with HBV when compared with those who did not (OR = 0.23, 95% CI 0.09–0.51) [28].

A recently leading-edge study demonstrated important advances in achieving the goal of hepatitis B elimination in Colombia [29]. The study evaluated the feasibility of a two-phase approach to verify mother-to-child transmission of HBV in this country. In the first phase, municipalities with the highest risk of HBV transmission were identified, considering variables such as the number of HBV infections in pregnant women per 1000 individuals, coverage with third dose of pentavalent vaccine, the percentage of births occurring in health centers and seroprevalence data. The risk of hepatitis B was increased in municipalities with hepatitis B immunization low coverage and/or <90% of births in health centers. The second part of the analysis included a serological household survey of children aged 5 to 10 years in the 36 municipalities with highest risk of HBV infection. A total of 3203 children from these municipalities were screened

for HBV infection marker. HBsAg was not detected in any of the 3203 samples, yielding an upper 90% confidence limit of <0.1% prevalence [29]. Importantly, the study reported that there are still populations in which vaccination coverage is low, such as home-born children and indigenous communities. This result suggests that cultural traditions and/or barriers to access the health system may contribute to the higher prevalence of hepatitis B reported in these communities. Overall, the results of this study could indicate that Colombia is possibly on the right track to eliminating mother-to-child transmission of HBV; however, there is a need to strengthen screening during pregnancy, provide access to timely vaccination, establish systems to monitor HBV infection among pregnant women and complete follow-up testing of infants born to HBsAg-positive women.

In regions of intermediate endemicity, such as Western Europe, most cases of HBV infection are acquired through sexual intercourse. In Italy, Russia and Turkey, the prevalence of chronic hepatitis B ranges from 3% to 10%, and unsafe injections are a major route of HBV transmission [30,31]. Interestingly, HBsAg prevalence in pregnant women of western and southwestern Europe countries was 0.1–4.4% [32], 1.18–4.3% in Iran [33] and 0.2–3.8% in some countries of South America (Peru, Venezuela, Brazil, Argentina and Colombia). This is in agreement with the low frequency of vertical transmission in these regions [28,34,35,36]. On the other hand, injection drug users are the most infected population in regions with low overall prevalence such as Eastern Europe and North America. Other populations at increased risk of HBV infection are prisoners, men who have sex with men, sex workers and homeless [37]. Studies carried out in pregnant women reported HBsAg prevalence from 0.3% to 2.4% [38,39] in the USA, from 0.76% to 0.85% in Australia [40] and from 1.4 to 1.5% in Japan [41]. Therefore, vertical transmission in these regions does not seem relevant.

3. Discovery of HBV Vertical Transmission

Saint-Vel's 1862 report of severe hepatitis in pregnant women in Martinique laid the initial groundwork for studying the effects of HBV infection in pregnancy [42]. However, it was not until 1954 that the possibility of vertical transmission of HBV was considered based on a report of infants who developed hepatitis during the first two months of life and the evidence that some mothers were "silent carriers" of HBV; this was relevant to the problem of maternal transmission of this infection [43]. Later, a prospective study conducted in the USA and Europe revealed that in two-thirds of the infants of mothers who had acute hepatitis B at the end of pregnancy or after delivery became infected within one to six months of birth. In addition, the HBsAg was detected less frequently in newborns if maternal hepatitis occurs in the first trimester; therefore, transmission is less frequent when the mother is asymptomatic [44].

In a study carried out in newborns, three interrelated factors were found to increase the risk of HBV vertical transmission: a high titer of the HBsAg in the maternal circulation, presence of this marker in the umbilical cord blood and HBsAg+ in siblings. It was suggested that if babies remain antigenemic until adulthood, vertical transmission could account for an important proportion of asymptomatic cases (carriers) in areas of HBV high prevalence [45]. On the other hand, Okada et al. [46] described the HBeAg as an important factor to vertical transmission. In serum samples from 23 HBsAg-positive pregnant women and their babies, the HBeAg was detected in 43.4% (10/23) of women and the anti-HBeAg in 30.4% (7/23). All ten babies born to mothers HBeAg positive acquired persistent HBsAg, and all 10 siblings of these newborns were HBsAg+ and asymptomatic. In contrast, seven newborns of anti-HBe positive mothers were HBsAg negative, and none of their three siblings were positive for HBsAg. Furthermore, HBsAg was not detected in the serum of any of the fathers [46]. Based on these results, it can be concluded that HBeAg and anti-HBe may be used as indicators of HBV vertical transmission risk.

Although HBV transmission from infected mothers to their infants has been well documented in several studies, it is believed that in utero infection does not occur and the babies become infected by contact with maternal blood/fluids during delivery since serological signs of infection do not become evident until six weeks of age. To answer the question of whether a vertical transmission was in utero, an animal model of duck hepatitis B virus (DHBV) infection, a member of the *Hepadnaviridae* family and closely related to the HBV, was used [47]. The DHBV DNA was detected in 30/219 in both serum and liver embryos of infected Pekin ducks, and viral replication intermediates were identified in the liver on the 12th day of embryonic life. These findings were confirmed in another infection model, the woodchuck hepatitis virus (WHBV), another virus-related HBV. The WHBV DNA was detectable in the liver of 18/24 fetuses of infected woodchucks. Viral replicative DNA and supercoiled DNA, as well as WHBV surface antigen, were demonstrated in livers of two fetuses from late gestation (fetuses 5.5–7.0 cm in length and well-differentiated hepatocytes) [48]. Although maternal transmission to offspring may be different in humans, these observations in animal models were a first approach to understand HBV vertical transmission.

4. Vertical Transmission of HBV

The transmission of HBV infection from mother to child during pregnancy, delivery and/or breastfeeding is known as vertical transmission [1]. For HBV, vertical transmission is defined as positivity for HBsAg or HBV-DNA in infants at 6–12 months of life [6,49]. The presence of both HBsAg and viral DNA in serum at birth are often transient and do not always indicate newborn infection. The diagnosis of HBV infection is confirmed 6 months after birth, and if serological and molecular markers are still positive in a 1-year old baby, they indicate a chronic HBV infection.

There are three possible routes for vertical transmission of HBV: (1) transplacental or intrauterine; (2) perinatal during delivery; (3) postnatal during care; (4) and/or through breast milk (Figure 2).

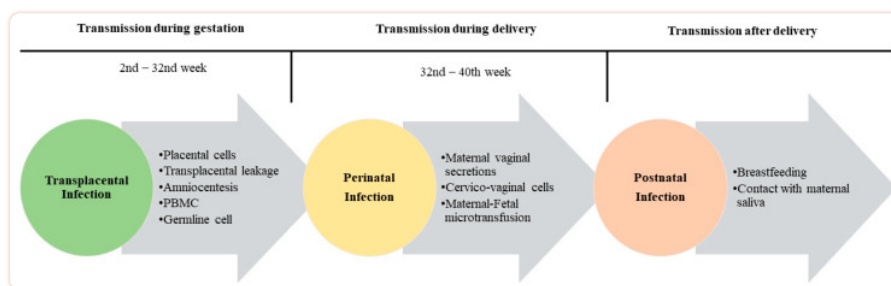


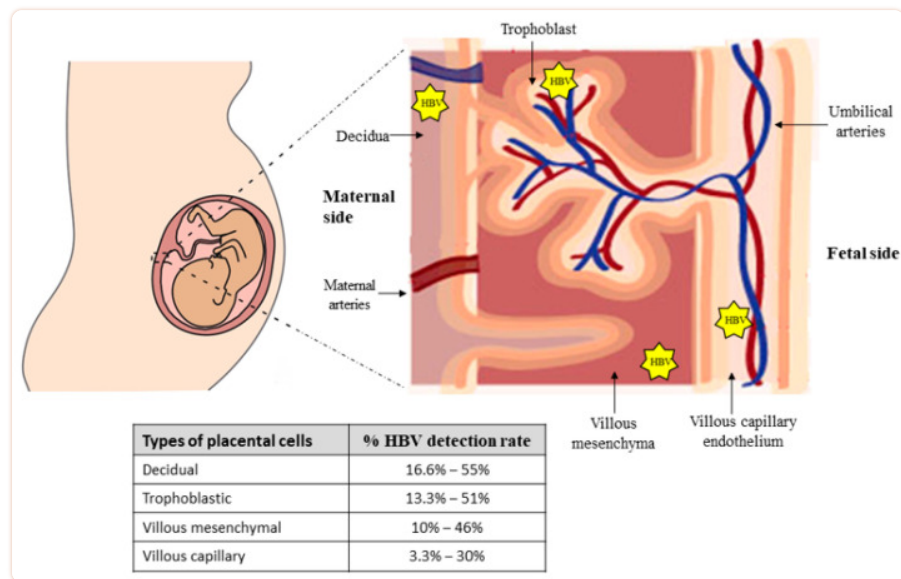
Figure 2

HBV vertical transmission mechanisms.

4.1. Transplacental Transmission

Transplacental transmission occurs in a minority of the cases of vertical transmission, and the mechanisms are not fully elucidated yet. There are some hypotheses of the possibility of transplacental transmission: the HBV can cross the placental barrier infecting placental cells; a transplacental leakage of maternal blood; during amniocentesis; through infected maternal peripheral blood monocellular cells (PBMC); or through germline cell infection (Figure 2).

Some studies have shown the ability of the virus to translocate through the placenta to the fetal trophoblast [10,50,51]. Thus, Chen et al. examined viral infection in 157 placental tissues obtained from infected pregnant women by detection of HBV DNA with PCR and in situ hybridization techniques and detection of HBsAg and HBcAg by immunohistochemistry assay. The HBV infection rate was higher in decidua cells (55.4%; 87/157) and in trophoblastic cells (51.0%; 80/157); compared with villous mesenchymal cells (46.5%; 73/157) and villous capillary endothelial cells (29.9%; 47/157) ($p < 0.01$) [10]. Similar results were reported by Xu et al [50]. In this study, the HBV infection rates on the 101 placenta samples (HBsAg, HBcAg or viral DNA) were 40.6% in trophoblastic cells, 36.6% in villous mesenchymal cells (37/101) and 18.8% in villous capillary endothelial cells. Both studies demonstrated that the HBV infection rate gradually decreases in the maternal-to-fetal placental layer. Therefore, HBV could cross the placental barrier, thus infecting and replicating in all types of placental cells before it reaches the fetus ([Figure 3](#)).



[Figure 3](#)

Representation of HBV-infected placental cells. While the percentage of HBV-positive cells decreases per layer when the virus passes from mother to fetus, there is a higher risk of vertical transmission upon contact with the endothelial cells of the villi when compared to the outermost placental layers.

Another study determined the time when transplacental HBV infection occurs [51]. The HBV infection rates of 131 placentas from first trimester, second trimester and third trimester were 4.2% (1/24), 16.7% (1/6) and 44.6% (45/101), respectively. Additionally, the risk of HBV infection was 18.46 in villous capillary endothelial cells. These results demonstrate although the HBV infection may occur since week 19, it is more likely during the third trimester of pregnancy [51]. Further investigations are necessary to describe and understand the cellular and virological mechanisms that allow transplacental HBV infection in mother-to-child transmission cases.

HBV can also be transmitted to the fetus by leakage of maternal blood through the placenta into the fetal circulation. Probably during labor some placental cells are detached as a result of uterine contractions and maternal blood enters the fetal circulation, allowing viral particles from mother to establish infection in the fetus, especially in HBeAg-positive mothers and high viral load cases [52,53].

Amniocentesis is another possible mechanism of HBV transplacental transmission. This procedure may cause uterine or placental bleeding and may lead to blood exchange between mother and fetus [54]. Amniocentesis can expose the fetus to HBV via two routes: maternal-fetal blood exchange or ingestion of HBV-contaminated amniotic fluid. When the needle crosses the abdominal and uterine wall, it causes injuries to the chorionic villi and results in admixture of maternal and fetal blood. Additionally, uterine wall puncture also causes fetal-maternal bleeding through capillaries in the fetal membranes. By any of the routes, the fetus may enter in contact with virions due to the introduction of maternal infected blood into the fetal circulation or into the amniotic fluid. However, the published studies have not shown that amniocentesis significantly increases the risk of mother to infant transmission [55,56].

Viral particles have also been identified to circulate in maternal PBMC [57,58]. In a study carried out in 30 HBsAg-positive pregnant women and their aborted fetuses, the role of PBMC cell transportation from mother to baby in HBV intrauterine infection was investigated [57]. In the fetuses, HBV intrauterine infection rate was 43.3% (13/30). Moreover, the HBsAg was detected in 10% (3/30) of peripheral blood, 23.3% (7/30) of serum and 33.3% (10/30) of PBMC samples. Maternal-fetal PBMC transport was positively correlated with fetal PBMC HBV-DNA ($p = 0.004$). This study suggested that HBV intrauterine infection was primarily due to PBMC maternal-fetal transportation. This hypothesis was confirmed by a recent case-control study that evaluated HBV serologic markers in neonates of 312 HBsAg-positive mothers. Polymorphic markers (glutathione S transferase M1 -GSTM1- and angiotensin converting enzyme -ACE-) were used to detect trafficking of PBMCs from mother to child [58]. This study showed that 45.5% (142/312) of neonates were HBV infected in utero. Of the mother-baby pairs with information of polymorphic marker, 63.0% (75/119) showed mother-to-fetus PBMC transfer; of these, 76% (57/75) of the infants were HBV-DNA positive in PBMC. In comparison, only 25.0% (11/44) of the infants without mother-to-fetus PBMC transfer were HBV infected. These data demonstrated that mother-to-infant PBMC traffic increase the risk of HBV infection in newborn infants 9.5-fold (OR, 9.5; 95% CI, 3.71–24.91; $p < 0.001$) and therefore PBMC infection is an important risk factor for HBV vertical transmission [58].

Another important aspect to evaluate HBV infection in PBMCs is whether the presence of specific viral variants in this cell population can modulate the risk of mother-to-child transmission. In this context, a study analyzed HBV replication status in PBMC and pre-core/basal core promotor (PC/BCP) mutants in blood samples obtained from pregnant women [59]. In total, 37 women with chronic hepatitis B were included in the study; from these, eight had started NA therapy in the third trimester of pregnancy although all patients' samples were collected before starting NA therapy. All infants received immunoprophylaxis and were HBsAg negative at 9–12 months of age. HBV-DNA was detected in 55% of PBMC from pregnant and/or postpartum women. The viral pregenomic RNA (pgRNA) was detected in 44% and the viral covalently closed circular DNA(cccDNA) in 51% of the PBMC-tested. BCP mutants (A1762T, G1764A) were identified in 36% and PC mutants (G1896A) in 4% of cases [59]. On the other hand, the detection of HBV-DNA and/or variants in PBMC was not associated with HBeAg status, HBV-DNA, genotype, pregnancy-postpartum status or risk of liver disease during the median 4-year follow-up; however, the limited size of the study must be taken into consideration. These data suggest that HBV PC/BCP mutations are not related to mother-to-child transmission risk in cases of infants with complete and timely immunoprophylaxis. However, it should be taken into consideration that mothers with viral loads above 200,000 IU/mL in the third trimester received NA therapy, which significantly reduced the risk of in utero and at birth transmission. All these studies suggest a role of PBMC in HBV mother-to-child transmission. Additional research is necessary to understand if maternal PBMC HBV infection is productive and therefore generates virions that allows the subsequent newborn liver infection or if the PBMC infection modulated cellular mechanisms of immunotolerance and apoptosis that allow the HBV persistence in neonate.

The possibility of HBV intrauterine transmission via oocyte or sperm has been raised considering [49,60,61] that HBV DNA, pgRNA and HBsAg has been detected in oocytes and embryos from HBsAg-positive women during in vitro fertilization [61]. In addition, fluorescence in situ hybridization (FISH) revealed the presence of HBV DNA in oocytes and embryos from couples with at least one positive HBsAg [62]. Another study reported the HBV infection of infants of two cases of HBsAg positive oocytes [49]. In contrast, Jin et al. reported that babies born from in vitro fertilization using HBV positive oocytes and/or embryos were not HBV infected [63]. It is important to note that the fertilization technique had some impact on the viability of the virus in infected oocytes.

Using molecular hybridization and restriction enzyme patterns, the viral genome and integrated sequences were demonstrated in sperm samples obtained from 17 Hepatitis B patients (9 cases of acute hepatitis B and 8 cases of chronic infection) [64]. Moreover, the HBV DNA was detected in seminal fluid obtained from 319 patients with acute hepatitis, and integrated viral sequences was detected in 2 spermatozoa samples; however, the viral DNA was not detected in serum samples of these patients at the time of sperm collection. In addition, no HBV DNA was detected in semen samples obtained from chronic infection cases.

Qun Xi et al. evaluated the hypothesis of vertical transmission via the germ line [65]. Sperm samples were obtained from 8 cases of chronic infection and three of them were HBV-DNA positive. However, none of their infants (born to HBsAg negative mothers) were HBV infected. These results suggested that HBV transmission to the fetus via the male germline is unlikely. According to the authors, it could be related to the presence of low number of viral particles in sperm could be rapidly eliminated by the maternal immune system and therefore prevent the virus transmission; in addition, the presence of protective antibodies (anti-HBs) was demonstrated in serum and uterine tissue samples obtained from 90% of wives of HBV-carrier husbands [65]. Furthermore additional studies are required to understand the role of HBV infection in germ lines in intrauterine transmission.

4.2. Perinatal Transmission

Perinatal transmission is the most frequent route (30–40%) of vertical transmission. This mechanism is defined as infant contagion at the time of birth as a result of exposure to maternal vaginal secretions, epithelium cells and micro transfusion of maternal and fetal blood [66].

The presence of HBsAg in cord blood has been significantly associated with the length of labor when the first stage was more than nine hours ($p < 0.03$); a stronger association was found when labor lasted more than 11 h ($p = 0.01$) [66]. It has been reported that a high viral load (10^8 UI/mL) in maternal blood entering a fetal body can result in fetal infection [67]; additionally, the HBsAg was detected in 96% of the vaginal fluid obtained from mothers, 2% of the breast milk samples and 90% of gastric aspirates from the babies. On the other hand, presence of HBsAg has also been demonstrated in 55–98% of vaginal epithelial cells and 12.1% of the cervico-vaginal cells along with detectable HBV DNA [68]. Consequently, the direct contact with infected cells or vaginal secretions when crossing the birth canal is the main mechanism for HBV transmission to infants.

Another topic that has been considered is the delivery mode and perinatal transmission [69,70]. In a study of 447 infants born to HBeAg- and HBsAg-positive mothers, a higher rate of infection was found in newborn delivered vaginally (24.9%, 96/385) than in delivered by caesarean (<10%, 6/62) [69]. However, no significant differences were observed in the positivity of HBsAg or anti-HBsAg among three groups of babies born to infected mothers, 144 delivered vaginally, 40 by obstetric forceps or vacuum extraction and 117 by cesarean at follow-up periods (1, 4, 7 and 12 months of age) [70]. These findings sug-

gest that failures in immunoprophylaxis (incomplete vaccination schemes or the non-administration of HBIG, as evidenced in this study) are the cause of HBV transmission in babies independent of the delivery mode.

4.3. Postnatal Transmission

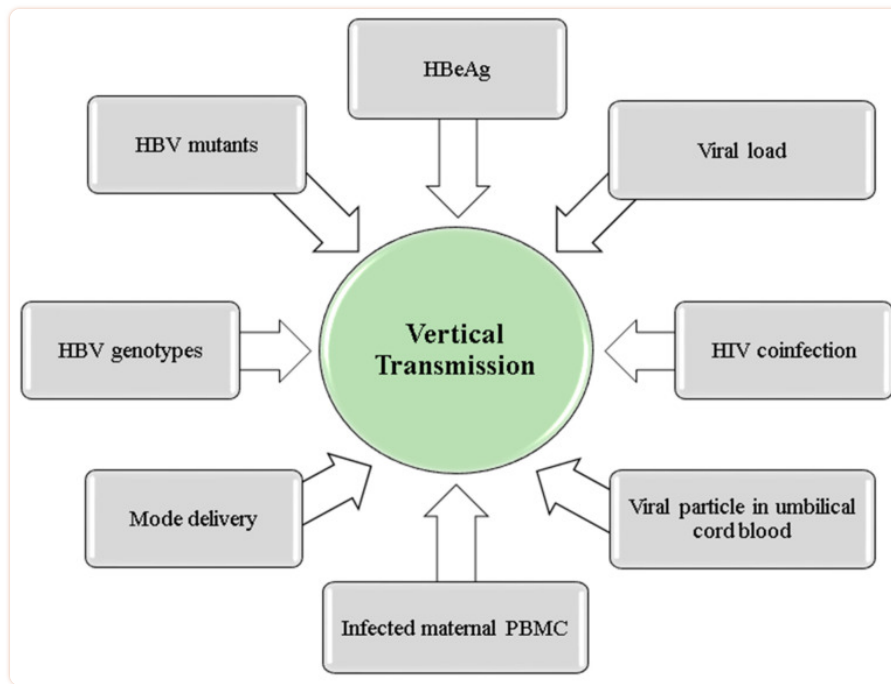
The HBV transmission in the postpartum period represents a less common (<7%) way of vertical transmission; however, there are some reports of high proportion (34%) of infection in postnatal period [71]. Some mechanisms have been suggested for HBV postpartum transmission related to infant contact with HBV-contaminated maternal secretions such as breastfeeding, ingestion of food previously chewed by the mother, maternal kissing in the mouths of infants and lack of effective hand hygiene among healthcare personnel involved in the postpartum care of mothers and infants (Figure 2) [72,73,74,75,76].

In the early 1970s, some researchers published data on HBsAg transmission in breast milk of chronically infected mothers [73,74]. Although HBsAg, HBeAg and viral DNA have been detected in the colostrum and the breast milk, there is no evidence that breastfeeding increases the risk of mother to child transmission of HBV, as described by Chen X. et al., where HBsAg prevalence in breastfed and formula-fed children was 1.5% and 4.7%, respectively ($p = 0.063$) [72]. These results indicate that the risk of transmission associated with breast milk is small when compared to the risk of infection in the infant due to contact with maternal blood or fluids during the delivery.

However, most of studies have neither quantified maternal viral load nor explored the correlation between the rate of vertical transmission and the duration of breastfeeding. On the other hand, experts have suggested that lesions in the breast tissue, such as cracked or bleeding nipples or lesions with serous exudates, could be an important source of infectious viral particles for the infant; however, this issue has not yet been studied. Nowadays, the HBV infection has not been considered a contraindication for breastfeeding in the infant; therefore, the WHO has recommended that all infants born to infected mothers should be breastfed for at least 4 months and ideally 6 months.

5. Risk Factors for Vertical Transmission

Among the risk factors identified for mother-to-child HBV transmission are HBeAg, maternal viral load, coinfection with human immunodeficiency virus (HIV), viral genotype and HBV mutants, among others (Figure 4).



[Figure 4](#)

Factors associated with HBV vertical transmission.

5.1. HBeAg

HBeAg is a secretory protein of 17 kDa. After transcription of the precore/core ORF, the precore protein is translated in a product that is processed in the reticulum endoplasmic prior to secretion. Although HBeAg is not required for viral replication, this antigen has a role on the establishment of chronic infection and on the development on immunotolerance [77,78].

The marker HBeAg is strongly associated with risk of HBV vertical transmission. Indeed, in a case-control study carried out in India, HBV transmission from mother to child was reported in 65% (13/20) of infants born to HBeAg-positive and HBV DNA-positive mothers [60]. While, only 9.1% (1/11) of babies were HBV infected in born to mothers negative for both the HBeAg and viral genome but positive for HBsAg. Similarly, a study in China demonstrated that 69.7% (23/33) of infants born from HBeAg-positive mothers were HBsAg positives at birth, while none of the infants born from HBeAg-negative mothers were positive [79]. In addition, mothers whose infants were infected with HBV had higher viral loads than mothers whose infants were not infected ($p = 0.04$).

In fact, HBeAg is a marker of high-level viral replication and risk of vertical transmission. Furthermore, fetal exposure to HBeAg during pregnancy has been reported to lead to neonatal immunotolerance to HBV proteins and, consequently, to chronic infection in infants. This is explained by the ability of the viral protein to cross the placental barrier and generate tolerance of HBV-specific T cells and macrophages to the virus in the infant [80,81].

Animal models have been used to study the immunotolerance properties of HBeAg. Offspring were obtained by crossing female hemizygous HBV transgenic mice (TGD mice) to naive male mice; mouse pups exposed to maternal HBeAg were thus obtained [81]. Then, the offspring at 9 weeks were inoculated with the 1.3 mer HBV genome DNA into the liver, and HBV replication was demonstrated for 28 weeks in these animals. In contrast, inoculation of the HBV genome into mice born to HBV-negative females led to HBV

elimination within 4 weeks. These results indicated that the intrauterine exposure to HBeAg establishes a persistent infection in the offspring. Interestingly, the population of INF- γ positive CD8+ T cells was 2.8% in the liver of control mice but only 0.5% in TGD mice. Additionally, CD8+ T cells in TGD mice expressed a high level of PD-1 (programmed death-1) and of PDL-1 (programmed death ligand-1) in Kupffer cells when compared with the control mice [82,83]. These interesting results suggest that HBV tolerance in the offspring of HBV-infected mothers may be due to decreased CD8 T cell responses to HBV that result from up regulation of PD-1 expression on CD8+ T cells and PD-L1 in Kupffer cells. Even though the ability of HBeAg to cross the murine placenta may not be enough evidence to prove that this also occurs in human placenta, it provided a possible mechanism to explain how the exposure to intrauterine HBeAg induces viral persistence and might favor vertical transmission.

5.2. Maternal DNA Viral Load

Viral load has been identified as an important predictor and independent risk factor for HBV mother-to-child transmission. The prophylaxis effective rate of passive-active immunoprophylaxis is approximately 100% if viral load in the mother is $<5.5 \log_{10}$ copies/mL before the delivery [84,85]. According to the results obtained by Singh et al. and Wiseman et al., a maternal viral load of $>8 \log_{10}$ IU/mL is associated with failure of immunoprophylaxis, thus increasing the risk of mother-to-child transmission [60,86]. Moreover, a cohort study showed that infants born to HBeAg-positive mothers with viral load equal to or greater than 10^6 copies/mL failed immunoprophylaxis [8]. Indeed, after stratification of pre-delivery viral loads in the mothers to $<10^6$, 10^6-10^7 , 10^7-10^8 and $>10^8$ copies/mL, the rates of immunoprophylaxis failure were 0%, 3.2% (3/95), 6.7% (19/282) and 7.6% (5/66), respectively ($p < 0.001$). These findings suggest that viral load in mothers may have a significant impact on immunoprophylaxis failure. The current clinical practice and clinical trials are adopting the HBV DNA level above 10^8 copies/mL as the threshold for intervention.

5.3. Human Immunodeficiency Virus Coinfection

Coinfection with HIV has been also identified as a risk factor of HBV vertical transmission [87,88]. A study in South Africa reported a rate of HBV vertical transmission of 28% in HIV/HBV co-infected pregnant women; they were HBeAg positive with an average viral load of 8.3 IU/mL before delivery [89]. In contrast, in a study in Malawi, infants born to HBeAg-positive women with a viral load of $>7.5 \log_{10}$ IU/mL had an HBV transmission rate of 10% [88]. The mothers of these two studies never received antiretroviral treatment, thus increasing the risk for both HIV and HBV transmission. It is important to note that the risk of vertical transmission could be due to the presence of HBeAg and high viral loads in mothers (10^7-10^8 copies/mL).

5.4. HBV Genotypes

HBV is classified into ten main genotypes (A-J) and several subgenotypes [5,89,90].

Despite a similarly high prevalence of HBV chronic carriers, the vertical transmission rate in East Asia, particularly in China (10–88%), is higher than in sub-Saharan Africa ($\leq 8\%$) [91,92,93]. In East Asia, where genotypes B and C are prevalent, most infected women of gestational age are HBeAg+ with high viral load [94]. Meanwhile, in sub-Saharan Africa where HBV genotypes A1 or E are prevalent, seroconversion to anti-HBe occurs before age 15 years old; therefore, most women of gestational age are anti-HBe [95]. However, other studies are not conclusive about the association between the HBV genotype and the risk of vertical transmission [96,97]. Further studies that include other genotypes, such as E, F, G and H, are necessary to define the role of HBV genotypes in mother-to-infant HBV transmission.

5.5. HBV Mutants

The escape variants are non-synonymous mutations in the sequence encoding the “a” determinant of HBsAg. This is a highly conserved region overlapping with the region coding for viral polymerase, and is the major target for neutralizing antibodies against HBV. These mutations have been identified in individuals with HBV infection despite the presence of neutralizing antibodies.

In a study carried out in China, 41 mothers whose children were HBsAg negative and anti-HBs positive were compared with 37 mothers whose children were HBsAg positive 1 year after HBV vaccination [96]. Interestingly, T123A and G145R mutations were observed only in failure-group mothers; no significant difference in the total mutation rate was observed between the groups. These results suggested that a high viral load and specific mutations, such as T123A and G145R, could be an important risk factors for immunization failure. However, another study described different mutation sites in the HBV pre-S/S ORF including 105 silent mutations and 5 missense mutations (A826G, C531T, T667C, C512T and C546A), but without significant differences in mutation frequencies and the risk of vertical transmission [98]. More robust association studies are needed to confirm whether escape mutants could play an important role in vertical transmission.

Furthermore, A study on the presence of mutations in the precore region in sera from two infants with neonatal fulminant hepatitis B and their anti-HBe-positive mothers demonstrated the G28A mutation, which generates a stop codon in 18 HBV clones obtained from one of the mothers and in 31 clones from her infant [99]. Besides the stop codon G1896A has been described in cases of fulminant acute hepatitis B in young infants, but not in mothers. [100]. This mutation has also been observed in other studies [101,102]. These findings indicate that HBV mutants defective in the precore region in some carrier mothers are associated with fulminant hepatitis B in their babies.

In a case-control study carried out in Thailand, serum samples from 14 infected infants (13 HBeAg-positive and one HBeAg-negative) who had been previously vaccinated and their respective mothers were analyzed for HBV DNA, genotypes and S and precore/core variants [103]. Additionally, 30 serum samples from HBsAg-positive mothers (15 HBeAg positive and 15 HBeAg negative) whose infants were not infected and received the complete vaccination schedule served as control. The study showed that HBeAg-positive mothers had viral DNA titers equal to or higher than those of HBeAg-negative mothers. The infants and their respective mothers had the same HBeAg status and were infected by the same HBV genotypes (B or C). Furthermore, although D144G and G145K mutations were reported in two infants, these were not found in their mothers; this result indicates that these mutations may originate or be selected under immune pressure during the infection of the infants. On the other hand, PC mutations were found in HBeAg-negative mothers, and the A1762T/G1764A double mutation was reported in two infants born to HBeAg-positive mothers; however, these mutations were not found in their mothers. Interestingly, among HBeAg-positive mothers with uninfected infants, the presence of BCP mutations/deletions was more common than in HBeAg-positive mothers whose infants were infected [103].

These results suggest that BCP mutations/deletions could act as a protective factor in the mother-to-child transmission of HBV. Although the possible mechanism by which precore/BCP mutations may protect against vertical transmission of HBV has not yet been well studied, it is possible that down regulation of precore mRNA transcription and subsequent decreased HBeAg production caused by the double mutation in BCP may contribute to decreased immunotolerance and enhanced host immune response, resulting in viral clearance after possible perinatal transmission.

6. Prevention of Vertical Transmission

The prevention of vertical transmission is an essential step in reducing the global prevalence of chronic HBV, mainly in endemic areas where HBV infections occur mostly during infancy and early childhood. The key to eliminating the vertical transmission is screening and preventive measures both during pregnancy and after delivery. In the screening, all pregnant women should be tested for HBsAg; if the results are positive, the viral DNA must be quantified and the status of the HBeAg determined. This information is important because it indicates the risk of vertical transmission and can be established as proper clinical management.

Currently two preventive measures have been established to avoid the vertical transmission of HBV: (1) immunoprophylaxis in child; (2) antiviral treatment for mother.

6.1. Immunoprophylaxis

Immunoprophylaxis includes the administration of HBIG and HBV vaccine. The HBIG is commonly administered to the newborn within 24 h of birth, as recommended by the Centers for Disease Control and Prevention. The HBIG provides immediate but temporary passive immunization [38,104]. A meta-analysis showed that HBIG significantly reduced the HBV vertical transmission rate (OR 0.5, CI 0.41–0.6) as compared to the placebo when given to the newborn at birth [105]. Although the HBIG prophylaxis can reduce HBV infection in the neonate, the standard immunoprophylaxis regimen consists of administration of both HBIG and HBV vaccine simultaneously at two different sites within 24 h of delivery. The birth dose should be followed by two (1–2 months and 6–8 months of age) or three doses (2, 4 and 6 months of age) with a minimum interval of four weeks. The dosages and schedules may vary according to the national routine immunization programs established in each country [1,106].

Some studies have shown that vaccination alone may be equally effective [107,108]. However, it has been demonstrated that the immunoprophylaxis using both HBV vaccine and HBIG reduce the vertical transmission from 90% to 5–10%. In the previously commented meta-analysis, children who received the HBV vaccine alone had a relative risk infection of 0.28, while adding HBIG reduced the risk to 0.08 when compared with patients who received a placebo or no intervention [105]. These findings demonstrate that adherence to the HBV immunoprophylaxis regimen in the neonate (vaccine and HBIG) prevents transmission of infection from HBeAg-positive mothers to their infants. However, immunoprophylaxis has some limitations. It is only effective against infection acquired via perinatal or postnatal transmission, and it does not protect against transplacental transmission [11,109,110]. The above-mentioned transplacental leakage or HBV-infected villous endothelial cells and infected maternal peripheral blood mononuclear cells are the possible mechanisms that explain the low protection of immunoprophylaxis in intrauterine transmission. Indeed, HBIG given to mothers in the third trimester has not been shown to be effective in reducing vertical transmission. A randomized trial of case-controls in China studying 250 HBeAg positive pregnant women (117 cases and 133 controls) and their neonates showed that there was no difference in the number of infected infants born to mothers who received three doses of HBIG in the third trimester of the pregnancy and those who did not. In addition, a high viral load and HBeAg positivity may increase the risk of immunoprophylaxis failure [109].

Another putative mechanism of failed immunoprophylaxis is escape mutants. These mutants are variants that are found in lower proportion in the viral population and are selected by immune pressure during HBV immunoprophylaxis; therefore, these strains could contribute to immunoprophylaxis failure. Although the impact that these mutations may have on the success of immunization programs has not been well elucidated, it is possible that these variants could infect previously immunized individuals.

The G145R mutant located in the “a” determinant region of HBsAg is known to be the most important escape variant. Studies conducted in Taiwan to evaluate the efficacy of the vaccine and the occurrence of escape mutants have shown that the G145R mutation is the most frequent in the population since the introduction of the vaccine more than 20 years ago [111]. Similarly, the G145R mutation has been reported in a study conducted in children born to HBV-infected mothers who had the G145R mutant as a minority variant [108]. The study reported a G145R mutant frequency of 24% (6/25) in children who became infected due to the failure of immunoprophylaxis and of 10.3% (13/126) in children who had not received immunoprophylaxis. However,, the infection did not progress in any of the infants born to mothers infected with the G145R variant, despite that the mothers were HBeAg positive with high viral load [112].

Escape mutants have also been identified circulating in indigenous children and mothers in the state of Amazonas, in southeast Colombia [25]. The viral genome (S ORF) was detected in 8.3% (2/31) of serum samples obtained from anti-HBc positive children and in 3.1% (5/159) of samples from anti-HBc positive mothers. Four mutants were identified in three serum samples obtained from mothers, G145R and the two potential escape mutants L109R and G130E. Interestingly, the escape mutant W156* was identified in a sample obtained from a child having undergone the complete vaccination schedule; this mutation generates a stop codon resulting a truncated protein. Although, in this study the mutants were not detected in mother–child pairs, possibly because of minority sequences, it cannot be ruled out that they are not being transmitted from mother to child in these populations. Additional studies are necessary to elucidate the frequency and the epidemiological impact that these mutants have in vertical transmission and in the effectiveness of current vaccination strategies.

6.2. Antiviral Treatments

Some studies evaluated the efficacy of antiviral treatments in reducing the HBV vertical transmission rate [113,114,115,116,117,118,119]. A placebo-controlled study evaluated the efficacy of lamivudine in mothers with a high viral load (>1000 mEq/mL). A dose of 100 mg of lamivudine or placebo was administered from week 32 of pregnancy to week 4 postpartum to 150 mothers (149 were HBeAg-positive). The HBsAg positivity rate in infants was 18% in the lamivudine group and 39% in the placebo group [113]. The results of these studies suggest a reduction in HBV transmission in children born to mothers treated with lamivudine. Moreover, an observational study demonstrated that although treatment with lamivudine in the third trimester of pregnancy reduces viral load in women with antiviral treatment when compared with untreated women, the presence of mutants resistant to lamivudine (substitution in codons 181 and 204) can affect the response to treatment [114]. This study showed that lamivudine could have a poor antiviral effect in the third trimester, and it may generate resistant viral variants in a short time.

Given the limitations of lamivudine treatment, several trials demonstrated that Telbivudine was more effective at reducing maternal viral load. In a case-control study conducted in China, the antiviral effect of telbivudine was evaluated in 135 HBeAg-positive pregnant women with viral loads of >10⁷ copies/mL) [115]. Telbivudine treatment was started between 20 and 32 weeks of gestation and continued until 4 weeks postpartum or 28 weeks, depending on the alanine aminotransferase level. Telbivudine treatment was started between 20 and 32 weeks of gestation and continued until 4 weeks postpartum or 28 weeks, depending on the alanine aminotransferase level. In mothers who received the treatment, the viral load was reduced by an average of 2.44 ± 1.79 log₁₀ copies/mL before delivery; the HBV genome was not detected in 33% of mothers when compared with the untreated controls. It is important to note that all babies in the study received combined prophylaxis with the HBIG/vaccine at birth. On the other hand, the HBsAg was not detected in infants born to telbivudine-treated mothers, while HBsAg positivity was 8% in infants of untreated mothers. It is important to mention that all the babies in the study received combined prophylaxis with HBIG/vaccine and none of them had birth defects in either group. The efficacy and safety of Telbivudine was also evaluated in a meta-analysis of six studies [116]. In this meta-analysis, the

treatment group consisted of 306 mothers who received telbivudine in the second or third trimester of pregnancy until delivery or 1 month postpartum and a control group (270 mothers) who did not receive any antiviral treatment. Analyses reported significantly lower HBsAg and viral genome positivity in newborns born to mothers in the telbivudine-treated group when compared to the control group; the newborns received the full regimen of immunoprophylaxis at birth. These results demonstrate that the administration of telbivudine at the end of pregnancy decreases the risk of intrauterine HBV infection without apparent adverse effects.

A third antiviral Tenofovir has been shown to be effective in reducing maternal viral load. The efficacy of this antiviral was evaluated in a retrospective study conducted in the third trimester of pregnancy in 11 women with viral loads of $>10^6$ copies/mL. Interestingly, the maternal viral load decreased from 8.87 log₁₀ copies/mL to 5.25 log₁₀ copies/mL at delivery; none of the newborns were HBsAg positive and received passive/active prophylaxis. There were no complications during delivery or birth defects [117]. Similar results were obtained in a case-control study that included 45 HBeAg-positive pregnant women with high viral loads greater than 10^7 copies/mL, 21 of them treated with tenofovir between weeks 18–27 of gestation and 24 untreated. There was no HBsAg positivity in infants born to tenofovir-treated mothers, but it was detected in infants of untreated mothers (8.3%). All infants received the full regimen of HBV immunoprophylaxis [118]. These findings suggest that tenofovir is safe and effective for the prevention of mother-to-child transmission of HBV.

The global recommendation is to use Tenofovir, Lamivudine and Telbivudine during pregnancy, but not Entecavir due to its questionable use. One study using a mice model demonstrates that the use of Entecavir could permeate the placental barrier and interfere with fetal development [119]. The study demonstrates that small amounts of ETV can cross the placenta in this animal model, which would indicate low fetal exposure to ETV. Finally, the use of other drugs such as interferon alpha and pegylated interferon is not indicated for vertical transmission prevention because they are not as effective in viral elimination and have many side effects on the patient.

Some experts recommend continued antiviral therapy after delivery, but its implications during breastfeeding are still unknown. A study of pregnant women treated with Lamivudine showed that breast milk contained only 684 ng/mL of Lamivudine in contrast to its blood level of 1070 ng/mL [120]. No correlation was found between HBV DNA detection in breast milk and child infection. Therefore, these findings support the clinical-based recommendations of the use of post-partum antiviral therapy in HBV positive women to eliminate this residual transmission.

7. Conclusions

HBV transmission from mother to infant still represents a major proportion of chronic hepatitis B cases in some regions of the world. Prevention of these infections is the key to controlling and finally eradicating HBV, fulfilling the WHO 2030 goal (an HBsAg prevalence in children of no more than 0.1%). Unfortunately, not all countries have 90% vaccination coverage and not all babies born to infected mothers receive immunoprophylaxis on time and the complete scheme. Additionally, both HBeAg positivity and high levels of viremia in mothers are factors that confer an additional risk for immunoprophylaxis failure. Therefore, it is necessary to identify HBsAg positive pregnant women and to provide optimum prophylaxis to their newborn children (vaccine combined with HBIG, with maternal antiviral drug treatment or all the three) principally in endemic areas.

Funding Statement

Financial support was provided by Vicerrectoria de Investigacion, Universidad de Antioquia. UdeA. Grant CODI ES84190031-Estrategia de Sostenibilidad.

Author Contributions

Writing—original draft preparation, D.d.F.V. and review and editing, M.-C.N. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Institutional Review Board Statement

Not applicable.

Informed Consent Statement

Not applicable.

Data Availability Statement

Not applicable.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflict of interest.

Footnotes

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

References

1. World Health Organization (WHO) Hepatitis B. [(accessed on 2 December 2022)]; Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>
2. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021. Towards Ending Viral Hepatitis. [(accessed on 2 November 2022)]. Available online: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246177>
3. Illiam W., Ee M.L. Hepatitis B Virus Infection. *N. Engl. J. Med.* 1997;337:1733–1745. doi: 10.1056/NEJM199712113372406. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Liang T.J. Hepatitis B: The Virus and Disease. *Hepatology.* 2009;49:S13. doi: 10.1002/hep.22881. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Kurbanov F, Tanaka Y, Mizokami M. Geographical and Genetic Diversity of the Human Hepatitis B Virus. *Hepatol. Res.* 2010;40:14–30. doi: 10.1111/j.1872-034X.2009.00601.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Borgia G., Carleo M.A., Gaeta G.B., Gentile I. Hepatitis B in Pregnancy. *World J. Gastroenterol.* 2012;18:4677–4683. doi: 10.3748/wjg.v18.i34.4677. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

7. Hyams K.C. Risks of Chronicity Following Acute Hepatitis B Virus Infection: A Review. *Clin. Infect. Dis.* 1995;20:992–1000. doi: 10.1093/clinids/20.4.992. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Zou H., Chen Y., Duan Z., Zhang H., Pan C. Virologic Factors Associated with Failure to Passive-Active Immunoprophylaxis in Infants Born to HBsAg-Positive Mothers. *J. Viral Hepat.* 2012;19:e18–e25. doi: 10.1111/j.1365-2893.2011.01492.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Kumar M., Singh T., Sinha S. Chronic Hepatitis B Virus Infection and Pregnancy. *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2012;2:366. doi: 10.1016/j.jceh.2012.09.001. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Chen Y., Wang L., Xu Y., Liu X., Li S., Qian Q., Hu B., Zhou A., Chen T., Zhao Y. Role of Maternal Viremia and Placental Infection in Hepatitis B Virus Intrauterine Transmission. *Microbes Infect.* 2013;15:409–415. doi: 10.1016/j.micinf.2013.02.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Yin Y., Wu L., Zhang J., Zhou J., Zhang P., Hou H. Identification of Risk Factors Associated with Immunoprophylaxis Failure to Prevent the Vertical Transmission of Hepatitis B Virus. *J. Infect.* 2013;66:447–452. doi: 10.1016/j.jinf.2012.12.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Schweitzer A., Horn J., Mikolajczyk R.T., Krause G., Ott J.J. Estimations of Worldwide Prevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection: A Systematic Review of Data Published between 1965 and 2013. *Lancet.* 2015;386:1546–1555. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61412-X. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Yao G.B. Importance of Perinatal versus Horizontal Transmission of Hepatitis B Virus Infection in China. *Gut.* 1996;38((Suppl. 2)):S39–S42. doi: 10.1136/gut.38.Suppl_2.S39. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Custer B., Sullivan S.D., Hazlet T.K., Iloeje U., Veenstra D.L., Kowdley K.V. Global Epidemiology of Hepatitis B Virus. *J. Clin. Gastroenterol.* 2004;38:S158–S168. doi: 10.1097/00004836-200411003-00008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Edmunds W.J., Medley G.F., Nokes D.J., O’Callaghan C.J., Whittle H.C., Hall A.J. Epidemiological Patterns of Hepatitis B Virus (HBV) in Highly Endemic Areas. *Epidemiol. Infect.* 1996;117:313–325. doi: 10.1017/S095026880001497. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Kiire C.F. The Epidemiology and Prophylaxis of Hepatitis B in Sub-Saharan Africa: A View from Tropical and Subtropical Africa. *Gut.* 1996;38:S5. doi: 10.1136/gut.38.Suppl_2.S5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Shimakawa Y., Lemoine M., Njai H.F., Bottomley C., Ndow G., Goldin R.D., Jatta A., Jeng-Barry A., Wegmuller R., Moore S.E., et al. Natural History of Chronic HBV Infection in West Africa: A Longitudinal Population-Based Study from The Gambia. *Gut.* 2016;65:2007–2016. doi: 10.1136/gutjnl-2015-309892. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Breakwell L., Tevi-Benissan C., Childs L., Mihigo R., Tohme R. The Status of Hepatitis B Control in the African Region. *Pan Afr. Med. J.* 2017;27:17. doi: 10.11604/pamj.supp.2017.27.3.11981. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Zheng H., Cui F.Q., Wang F.Z., Huang L.F., Shao X.P., Du J.F., Li J., Zhou Y., Zheng H.Z., Zhuo J.T., et al. The Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection in Women of Reproductive Age in Highly Endemic Areas in China. *J. Viral Hepat.* 2018;25:88–96. doi: 10.1111/jvh.12757. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Gish R.G., Gadano A.C. Chronic Hepatitis B: Current Epidemiology in the Americas and Implications for Management. *J. Viral Hepat.* 2006;13:787–798. doi: 10.1111/j.1365-2893.2006.00787.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Duarte M.C., Cardona N., Poblete F., González K., García M., Pacheco M., Botto C., Pujol F.H., Williams J.R. A Comparative Epidemiological Study of Hepatitis B and Hepatitis D Virus Infections in Yanomami and Piaroa Amerindians of Amazonas State, Venezuela. *Trop. Med. Int. Health.* 2010;15:924–933. doi: 10.1111/j.1365-3156.2010.02560.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Alvarado-Mora M.V., Fernandez M.F.G., Gomes-Gouvêa M.S., de Azevedo Neto R.S., Carrilho F.J., Pinho J.R.R. Hepatitis B (HBV), Hepatitis C (HCV) and Hepatitis Delta (HDV) Viruses in the Colombian Population--How Is the Epidemiological Situation? *PLoS ONE.* 2011;6:e18888. doi: 10.1371/journal.pone.0018888. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

23. da Costa C.A., Kimura L.O. Molecular Epidemiology of Hepatitis B Virus among the Indigenous Population of the Curuçá and Itaquá Rivers, Javari Valley, State of Amazonas, Brazil. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 2012;45:457–462. doi: 10.1590/S0037-86822012000400008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Ormaeche M., Whittembury A., Pun M., Suárez-Ognio L. Hepatitis B Virus, Syphilis, and HIV Seroprevalence in Pregnant Women and Their Male Partners from Six Indigenous Populations of the Peruvian Amazon Basin, 2007–2008. *Int. J. Infect. Dis.* 2012;16:e724–e730. doi: 10.1016/j.ijid.2012.05.1032. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Jaramillo C.M., De La Hoz F., Porras A., Di Filippo D., Choconta-Piraquive L.A., Payares E., Montes N., Navas M.C. Characterization of Hepatitis B Virus in Amerindian Children and Mothers from Amazonas State, Colombia. *PLoS ONE.* 2017;12:1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0181643. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Coimbra C.E.A., Santos R.V., Yoshida C.F.Y., Baptista M.L., Flowers N.M., Do Valle A.C.F. Hepatitis B Epidemiology and Cultural Practices in Amerindian Populations of Amazonia: The Tupí-Mondé and the Xavánte from Brazil. *Soc. Sci. Med.* 1996;42:1735–1743. doi: 10.1016/0277-9536(95)00295-2. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Di Filippo Villa D., Cortes-Mancera F., Payares E., Montes N., De La Hoz F., Arbelaez M.P., Correa G., Navas M.C. Hepatitis D Virus and Hepatitis B Virus Infection in Amerindian Communities of the Amazonas State, Colombia. *Virol. J.* 2015;12:172. doi: 10.1186/s12985-015-0402-5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Garcia D., Porras A., Rico Mendoza A., Alvis N., Navas M.C., De La Hoz F., De Neira M., Osorio E., Valderrama J.F. Hepatitis B Infection Control in Colombian Amazon after 15 Years of Hepatitis B Vaccination. Effectiveness of Birth Dose and Current Prevalence. *Vaccine.* 2018;36:2721–2726. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.11.004. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Ríos-Hincapié C.Y., Murad-Rivera R., Tohme R.A., Ropero A.M., Gómez B., Librado Cardona D., Forest Duque B.N., Cuellar D., Cardenas I., Krow-Lucal E., et al. Progress towards the Elimination of Hepatitis B in Children in Colombia: A Novel Two-Phase Study Approach. *J. Viral Hepat.* 2022;29:737–747. doi: 10.1111/jvh.13719. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Erden S., Büyüköztürk S., Çalangu S., Yılmaz G., Palanduz S., Badur S. A Study of Serological Markers of Hepatitis B and C Viruses in Istanbul, Turkey. *Med. Princ. Pract.* 2003;12:184–188. doi: 10.1159/000070757. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Iashina T.L., Favorov M.O., Shakhgil'dian I.V., Firsova S.N., Eraliev A.E., Zhukova L.D., Reznichenko R.G. The Prevalence of the Markers of Viral Hepatitis B and Delta among the Population in Regions Differing in the Level of Morbidity. *Vopr. Virusol.* 1992;37:194–196. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Hahné S.J.M., Veldhuijzen I.K., Wiessing L., Lim T.A., Salminen M., Laar M. van de Infection with Hepatitis B and C Virus in Europe: A Systematic Review of Prevalence and Cost-Effectiveness of Screening. *BMC Infect. Dis.* 2013;13:181. doi: 10.1186/1471-2334-13-181. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Badfar G., Shohani M., Nasirkandy M.P., Mansouri A., Abangah G., Rahmati S., Aazami S., Soleymani A., Azami M. Epidemiology of Hepatitis B in Pregnant Iranian Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch. Virol.* 2018;163:319–330. doi: 10.1007/s00705-017-3551-6. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Pujol F.H., Rodríguez I., Martínez N., Borberg C., Favorov M.O., Fields H.A., Liprandi F. Viral Hepatitis Serological Markers among Pregnant Women in Caracas, Venezuela: Implication for Perinatal Transmission of Hepatitis B and C. *Gen.* 1994;48:25–28. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Trenchi A., Gastaldello R., Balangero M., Irizar M., Cudolá A., Gallego S. Retrospective Study of the Prevalence of Human T-Cell Lymphotropic Virus-Type 1/2, HIV, and HBV in Pregnant Women in Argentina. *J. Med. Virol.* 2007;79:1974–1978. doi: 10.1002/jmv.21027. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Souza M.T., de Pinho T.L.R., Santos M.D.C., dos Santos A., Monteiro V.L., Fonsêca L.M.B., Ferreira P.A.M., de Souza Paiva Ferreira A. Prevalence of Hepatitis B among Pregnant Women Assisted at the Public Maternity Hospitals of São Luís, Maranhão, Brazil. *Braz. J. Infect. Dis.* 2012;16:517–520. doi: 10.1016/j.bjid.2012.07.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

37. Kowdley K.V., Wang C.C., Welch S., Roberts H., Brosgart C.L. Prevalence of Chronic Hepatitis B among Foreign-Born Persons Living in the United States by Country of Origin. *Hepatology*. 2012;56:422–433. doi: 10.1002/hep.24804. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Ko S.C., Fan L., Smith E.A., Fenlon N., Koneru A.K., Murphy T.V. Estimated Annual Perinatal Hepatitis B Virus Infections in the United States, 2000–2009. *J. Pediatric Infect. Dis. Soc.* 2016;5:115–121. doi: 10.1093/jpids/piu115. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Walker T.Y., Smith E.A., Fenlon N., Lazaroff J.E., Dusek C., Fineis P., Crowley S.A., Benson R., Veselsky S.L., Murphy T.V. Characteristics of Pregnant Women With Hepatitis B Virus Infection in 5 US Public Health Jurisdictions, 2008–2012. *Public Health Rep.* 2016;131:685–694. doi: 10.1177/0033354916663183. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. O’Sullivan B.G., Gidding H.F., Law M., Kaldor J.M., Gilbert G.L., Dore G.J. Estimates of Chronic Hepatitis B Virus Infection in Australia, 2000. *Aust. N. Z. J. Public Health.* 2004;28:212–216. doi: 10.1111/j.1467-842X.2004.tb00697.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Eto T., Shiraki K. National Project on the Prevention of Mother-to-Infant Infection by Hepatitis B Virus in Japan. *Acta Paediatr. Jpn. Overseas Ed.* 1989;31:681–684. doi: 10.1111/j.1442-200X.1989.tb01379.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Saint-Vel O. Note on a Form of Severe Jaundice in Pregnant Women. *Gaz. Hôpitaux Civ. Mil.* 1862;65:538–539. [[Google Scholar](#)]
43. Stokes J., Berk J.E., Malamut L.L., Drake M.E., Barondess J.A., Bashe W.J., Wolman I.J., Farquhar J.D., Bevan B., Drummond R.J., et al. THE CARRIER STATE IN VIRAL HEPATITIS. *J. Am. Med. Assoc.* 1954;154:1059–1065. doi: 10.1001/jama.1954.02940470011003. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Zuckerman A.J. The Problem and Control of Hepatitis b in the Fetus and the Newborn. In: Krugman S., Gershon A., editors. *Infections of the Fetus and the Newborn*. Alan Liss; New York, NY, USA: 1975. [[Google Scholar](#)]
45. Stevens C.E., Beasley R.P., Tsui J., Lee W.-C. Vertical Transmission of Hepatitis B Antigen in Taiwan. *N. Engl. J. Med.* 1975;292:771–774. doi: 10.1056/NEJM197504102921503. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Okada K., Kamiyama I., Inomata M., Imai M., Miyakawa Y., Mayumi M. E Antigen and Anti-E in the Serum of Asymptomatic Carrier Mothers as Indicators of Positive and Negative Transmission of Hepatitis B Virus to Their Infants. *N. Engl. J. Med.* 1976;294:746–749. doi: 10.1056/NEJM197604012941402. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. O’Connell A.P., Urban M.K., London W.T. Naturally Occurring Infection of Pekin Duck Embryos by Duck Hepatitis B Virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1983;80:1703. doi: 10.1073/pnas.80.6.1703. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Kulonen K., Millman I. Vertical Transmission of Woodchuck Hepatitis Virus. *J. Med. Virol.* 1988;26:233–242. doi: 10.1002/jmv.1890260303. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Yu M., Jiang Q., Gu X., Ju L., Ji Y., Wu K., Jiang H. Correlation between Vertical Transmission of Hepatitis B Virus and the Expression of HBsAg in Ovarian Follicles and Placenta. *PLoS ONE.* 2013;8:e54246. doi: 10.1371/journal.pone.0054246. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Xu D.Z., Yan Y.P., Choi B.C.K., Xu J.Q., Men K., Zhang J.X., Liu Z.H., Wang F.S. Risk Factors and Mechanism of Transplacental Transmission of Hepatitis B Virus: A Case-Control Study. *J. Med. Virol.* 2002;67:20–26. doi: 10.1002/jmv.2187. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Yan Y., Xu D., Wang W. The Role of Placenta in Hepatitis B Virus Intrauterine Transmission. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1999;34:392–395. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Lin H.H., Lee T.Y., Chen D.S., Sung J.L., Ohto H., Etoh T., Kawana T., Mizuno M. Transplacental Leakage of HBeAg-Positive Maternal Blood as the Most Likely Route in Causing Intrauterine Infection with Hepatitis B Virus. *J. Pediatr.* 1987;111:877–881. doi: 10.1016/S0022-3476(87)80210-X. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Piratvisuth T. Optimal Management of HBV Infection during Pregnancy. *Liver Int.* 2013;33((Suppl. S1)):188–194. doi: 10.1111/liv.12060. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

54. Mennuti M.T., Brummond W., Crombleholme W.R., Schwarz R.H., Arvan D.A. Fetal-Maternal Bleeding Associated with Genetic Amniocentesis. *Obstet. Gynecol.* 1980;55:48–54. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Ko T.M., Tseng L.H., Chang M.H., Chen D.S., Hsieh F.J., Chuang S.M., Lee T.Y. Amniocentesis in Mothers Who Are Hepatitis B Virus Carriers Does Not Expose the Infant to an Increased Risk of Hepatitis B Virus Infection. *Arch. Gynecol. Obstet.* 1994;255:25–30. doi: 10.1007/BF02390671. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Alexander J.M., Ramus R., Jackson G., Sercely B., Wendel G.D. Risk of Hepatitis B Transmission after Amniocentesis in Chronic Hepatitis B Carriers. *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* 1999;7:283. doi: 10.1155/S1064744999000526. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Shao Q., Zhao X., Yao Li M.D. Role of Peripheral Blood Mononuclear Cell Transportation from Mother to Baby in HBV Intrauterine Infection. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2013;288:1257–1261. doi: 10.1007/s00404-013-2893-x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Xu Y.Y., Liu H.H., Zhong Y.W., Liu C., Wang Y., Jia L.L., Qiao F., Li X.X., Zhang C.F., Li S.L., et al. Peripheral Blood Mononuclear Cell Traffic Plays a Crucial Role in Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis B Virus. *Int. J. Biol. Sci.* 2015;11:266. doi: 10.7150/ijbs.10813. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Joshi S.S., Gao S., Castillo E., Coffin C.S. Presence of Precore (C)/C Promoter Mutants in Peripheral Blood Mononuclear Cells of Chronic Hepatitis B (CHB) Carriers During Pregnancy Does Not Correlate with Increased Risk of Liver Disease in 4 Years of Follow-Up. *Dig. Dis. Sci.* 2020;65:204–214. doi: 10.1007/s10620-019-05745-w. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Dwivedi M., Misra S.P., Misra V., Pandey A., Pant S., Singh R., Verma M. Seroprevalence of Hepatitis B Infection during Pregnancy and Risk of Perinatal Transmission. *Indian J. Gastroenterol.* 2011;30:66–71. doi: 10.1007/s12664-011-0083-y. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Nie R., Jin L., Zhang H., Xu B., Chen W., Zhu G. Presence of Hepatitis B Virus in Oocytes and Embryos: A Risk of Hepatitis B Virus Transmission during in Vitro Fertilization. *Fertil. Steril.* 2011;95:1667–1671. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.12.043. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Hu X.L., Zhou X.P., Qian Y.L., Wu G.Y., Ye Y.H., Zhu Y.M. The Presence and Expression of the Hepatitis B Virus in Human Oocytes and Embryos. *Hum. Reprod.* 2011;26:1860–1867. doi: 10.1093/humrep/der103. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Jin L., Nie R., Li Y., Xiao N., Zhu L., Zhu G. Hepatitis B Surface Antigen in Oocytes and Embryos May Not Result in Vertical Transmission to Offspring of Hepatitis B Virus Carriers. *Fertil. Steril.* 2016;105:1010–1013. doi: 10.1016/j.fertnstert.2015.12.008. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Hadchouel M., Scotto J., Huret J.L., Molinie C., Villa E., Degos F., Brechot C. Presence of HBV DNA in Spermatozoa: A Possible Vertical Transmission of HBV via the Germ Line. *J. Med. Virol.* 1985;16:61–66. doi: 10.1002/jmv.1890160109. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Cai Q.X., Zhu Y.Y. Is Hepatitis B Virus Transmitted via the Male Germ Line? A Seroepidemiological Study in Fetuses. *Int. J. Infect. Dis.* 2013;17:e54–e58. doi: 10.1016/j.ijid.2012.09.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Wong V.C.W., Lee A.K.Y., Ip H.M.H. Transmission of Hepatitis B Antigens from Symptom Free Carrier Mothers to the Fetus and the Infant. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1980;87:958–965. doi: 10.1111/j.1471-0528.1980.tb04458.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Chen L.Z., Zhou W.Q., Zhao S.S., Liu Z.Y., Wen S.W. A Nested Case-Control Study of Maternal-Neonatal Transmission of Hepatitis B Virus in a Chinese Population. *World J. Gastroenterol.* 2011;17:3640–3644. doi: 10.3748/wjg.v17.i31.3640. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Tao C.C., Yao D.S., Lin M.Y., Lin C.Y., Hsieh T.T. Hepatitis B Virus DNA in Cervicovaginal Cells. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1991;115:607–609. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Lee S.D., Tsai Y.T., Wu T.C., Lo K.J., Wu J.C., Yang Z.L., Ng H.T. Role of Caesarean Section in Prevention of Mother-Infant Transmission of Hepatitis B Virus. *Lancet.* 1988;2:833–834. doi: 10.1016/S0140-6736(88)92792-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

70. Wang J., Zhu Q., Zhang X. Effect of Delivery Mode on Maternal-Infant Transmission of Hepatitis B Virus by Immunoprophylaxis. *Chin. Med. J.* 2002;115:1510–1512. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Degli Esposti S., Shah D. Hepatitis B in Pregnancy: Challenges and Treatment. *Gastroenterol. Clin. N. Am.* 2011;40:355–372. doi: 10.1016/j.gtc.2011.03.005. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Chen X., Chen J., Wen J., Xu C., Zhang S., Zhou Y.H., Hu Y. Breastfeeding Is Not a Risk Factor for Mother-to-Child Transmission of Hepatitis B Virus. *PLoS ONE*. 2013;8:e55303. doi: 10.1371/journal.pone.0055303. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Boxall E.H., Flewett T.H., Dane D.S., Cameron C.H., MacCallum F.O., Lee T.W. Letter: Hepatitis-B Surface Antigen in Breast Milk. *Lancet*. 1974;2:1007–1008. doi: 10.1016/S0140-6736(74)92093-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Linnemann C.C., Goldberg S. Letter: HBsAg in Breast Milk. *Lancet*. 1974;2:155. doi: 10.1016/S0140-6736(74)91574-8. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Lin H.H., Hsu H.Y., Chang M.H., Chen P.J., Chen D.S. Hepatitis B Virus in the Colostrum of HBsAg-Positive Carrier Mothers. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 1993;17:207–210. doi: 10.1097/00005176-199308000-00014. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Yang D., Li Y., Song J. Significance of Detection of HBV-DNA and CMV-DNA by Polymerase Chain Reaction in Screening Mothers' Milk. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 1999;24:44–46. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Milich D., Liang T.J. Exploring the Biological Basis of Hepatitis B e Antigen in Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology*. 2003;38:1075–1086. doi: 10.1053/jhep.2003.50453. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Chen M., Sällberg M., Hughes J., Jones J., Guidotti L.G., Chisari F.V., Billaud J.-N., Milich D.R. Immune Tolerance Split between Hepatitis B Virus Pre-core and Core Proteins. *J. Virol.* 2005;79:3016–3027. doi: 10.1128/JVI.79.5.3016-3027.2005. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Wang Z., Zhang J., Yang H., Li X., Wen S., Guo Y., Sun J., Hou J. Quantitative Analysis of HBV DNA Level and HBsAg Titer in Hepatitis B Surface Antigen Positive Mothers and Their Babies: HBsAg Passage through the Placenta and the Rate of Decay in Babies. *J. Med. Virol.* 2003;71:360–366. doi: 10.1002/jmv.10493. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Trehanpati N., Hissar S., Shrivastav S., Sarin S.K. Immunological Mechanisms of Hepatitis B Virus Persistence in Newborns. *Indian J. Med. Res.* 2013;138:700. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Tian Y., Kuo C.F., Akbari O., Ou J.-H.J. Maternal-Derived Hepatitis B Virus e Antigen Alters Macrophage Function in Offspring to Drive Viral Persistence after Vertical Transmission. *Immunity*. 2016;44:1204–1214. doi: 10.1016/j.immuni.2016.04.008. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Tzeng H.T., Tsai H.F., Liao H.J., Lin Y.J., Chen L., Chen P.J., Hsu P.N. PD-1 Blockage Reverses Immune Dysfunction and Hepatitis B Viral Persistence in a Mouse Animal Model. *PLoS ONE*. 2012;7:e39179. doi: 10.1371/journal.pone.0039179. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Isogawa M., Chung J., Murata Y., Kakimi K., Chisari F.V. CD40 Activation Rescues Antiviral CD8⁺ T Cells from PD-1-Mediated Exhaustion. *PLoS Pathog.* 2013;9:e1003490. doi: 10.1371/journal.ppat.1003490. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Burk R.D., Hwang L.Y., Ho G.Y.F., Shafritz D.A., Beasley R.P. Outcome Of Perinatal Hepatitis B Virus Exposure Is Dependent On Maternal Virus Load. *J. Infect. Dis.* 1994;170:1418–1423. doi: 10.1093/infdis/170.6.1418. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. del Canho R., Grosheide P.M., Schalm S.W., de Vries R.R.P., Heijtkink R.A. Failure of Neonatal Hepatitis B Vaccination: The Role of HBV-DNA Levels in Hepatitis B Carrier Mothers and HLA Antigens in Neonates. *J. Hepatol.* 1994;20:483–486. doi: 10.1016/S0168-8278(05)80494-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Wiseman E., Fraser M.A., Holden S., Glass A., Kidson B.L., Heron L.G., Maley M.W., Ayres A., Locarnini S.A., Levy M.T. Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus: An Australian Experience. *Med. J. Aust.* 2009;190:489–492. doi: 10.5694/j.1326-5377.2009.tb02524.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

87. Andersson M.I., Maponga T.G., Ijaz S., Theron G., Preiser W., Tedder R.S. High HBV Viral Loads in HIV-Infected Pregnant Women at a Tertiary Hospital, South Africa. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2012;60:e111–e112. doi: 10.1097/QAI.0b013e31825aeee7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Chasela C.S., Kourtis A.P., Wall P., Drobeniuc J., King C.C., Thai H., Teshale E.H., Hosseinipour M., Ellington S., Codd M.B., et al. Hepatitis B Virus Infection among HIV-Infected Pregnant Women in Malawi and Transmission to Infants. *J. Hepatol.* 2014;60:508–514. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.029. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Tatematsu K., Tanaka Y., Kurbanov F., Sugauchi F., Mano S., Maeshiro T., Nakayoshi T., Wakuta M., Miyakawa Y., Mizokami M. A Genetic Variant of Hepatitis B Virus Divergent from Known Human and Ape Genotypes Isolated from a Japanese Patient and Provisionally Assigned to New Genotype J. *J. Virol.* 2009;83:10538–10547. doi: 10.1128/JVI.00462-09. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Shi W., Zhang Z., Ling C., Zheng W., Zhu C., Carr M.J., Higgins D.G. Hepatitis B Virus Subgenotyping: History, Effects of Recombination, Misclassifications, and Corrections. *Infect. Genet. Evol.* 2013;16:355–361. doi: 10.1016/j.meegid.2013.03.021. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Kew M.C., Kassianides C., Berger E.L., Song E., Dusheiko G.M. Prevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection in Pregnant Black Women Living in Soweto. *J. Med. Virol.* 1987;22:263–268. doi: 10.1002/jmv.1890220310. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Zhang S.L., Han X.B., Yue Y.F. Relationship between HBV Viremia Level of Pregnant Women and Intrauterine Infection: Nested PCR for Detection of HBV DNA. *World J. Gastroenterol.* 1998;4:61–63. doi: 10.3748/wjg.v4.i1.61. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Kao J.H., Chen P.J., Lai M.Y., Chen D.S. Clinical and Virological Aspects of Blood Donors Infected with Hepatitis B Virus Genotypes B and C. *J. Clin. Microbiol.* 2002;40:22. doi: 10.1128/JCM.40.1.22-25.2002. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Chu C.J., Hussain M., Lok A.S.F. Hepatitis B Virus Genotype B Is Associated with Earlier HBeAg Seroconversion Compared with Hepatitis B Virus Genotype C. *Gastroenterology.* 2002;122:1756–1762. doi: 10.1053/gast.2002.33588. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Candotti D., Opare-Sem O., Rezvan H., Sarkodie F., Allain J.P. Molecular and Serological Characterization of Hepatitis B Virus in Deferred Ghanaian Blood Donors with and without Elevated Alanine Aminotransferase. *J. Viral Hepat.* 2006;13:715–724. doi: 10.1111/j.1365-2893.2006.00741.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Liu S.L., Dong Y., Zhang L., Li M.W., Wo J.E., Lu L.W., Chen Z.J., Wang Y.Z., Ruan B. Influence of HBV Gene Heterogeneity on the Failure of Immunization with HBV Vaccines in Eastern China. *Arch. Virol.* 2009;154:437–443. doi: 10.1007/s00705-009-0315-y. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Singh A.E., Plitt S.S., Osiowy C., Surynicz K., Kouadjo E., Preiksaitis J., Lee B. Factors Associated with Vaccine Failure and Vertical Transmission of Hepatitis B among a Cohort of Canadian Mothers and Infants. *J. Viral Hepat.* 2011;18:468–473. doi: 10.1111/j.1365-2893.2010.01333.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Yin Y., Zhang P., Tan Z., Zhou J., Wu L., Hou H. The Association of Pre-S/S Gene Mutations and Hepatitis B Virus Vertical Transmission. *Hepat. Mon.* 2016;16:32160. doi: 10.5812/hepatmon.32160. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Terazawa S., Kojima M., Yamanaka T., Yotsumoto S., Okamoto H., Tsuda F., Miyakawa Y., Mayumi M. Hepatitis B Virus Mutants with Precore-Region Defects in Two Babies with Fulminant Hepatitis and Their Mothers Positive for Antibody to Hepatitis B e Antigen. *Pediatr. Res.* 1991;29:5–9. doi: 10.1203/00006450-199101000-00002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Friedt M., Gerner P., Wintermeyer P., Wirth S. Complete Hepatitis B Virus Genome Analysis in HBsAg Positive Mothers and Their Infants with Fulminant Hepatitis B. *BMC Gastroenterol.* 2004;4:11. doi: 10.1186/1471-230X-4-11. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Liang T.J., Hasegawa K., Rimon N., Wands J.R., Ben-Porath E. A Hepatitis B Virus Mutant Associated with an Epidemic of Fulminant Hepatitis. *N. Engl. J. Med.* 1991;324:1705–1709. doi: 10.1056/NEJM199106133242405. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

102. Aye T.T., Uchida T., Becker S.O., Hirashima M., Shikata T., Komine F., Moriyama M., Arakawa Y., Mima S., Mizokami M., et al. Variations of Hepatitis B Virus Precore/Core Gene Sequence in Acute and Fulminant Hepatitis B. *Dig. Dis. Sci.* 1994;39:1281–1287. doi: 10.1007/BF02093794. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Sa-nguanmoo P., Tangkijvanich P., Tharmaphornpilas P., Rasdjarmrearnsook A.O., Plianpanich S., Thawornsuk N., Theamboonlers A., Poovorawan Y. Molecular Analysis of Hepatitis B Virus Associated with Vaccine Failure in Infants and Mothers: A Case-Control Study in Thailand. *J. Med. Virol.* 2012;84:1177–1185. doi: 10.1002/jmv.23260. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Nair P.V., Weissman J.Y., Tong M.J., Thursby M.W., Paul R.H., Henneman C.E. Efficacy of Hepatitis B Immune Globulin in Prevention of Perinatal Transmission of the Hepatitis B Virus. *Gastroenterology.* 1984;87:293–298. doi: 10.1016/0016-5085(84)90703-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Lee C., Gong Y., Brok J., Boxall E.H., Gluud C. Effect of Hepatitis B Immunisation in Newborn Infants of Mothers Positive for Hepatitis B Surface Antigen: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMJ.* 2006;332:328–332. doi: 10.1136/bmj.38719.435833.7C. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Michel M.L., Tiollais P. Hepatitis B Vaccines: Protective Efficacy and Therapeutic Potential. *Pathol. Biol.* 2010;58:288–295. doi: 10.1016/j.patbio.2010.01.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Pande C., Sarin S.K., Patra S., Kumar A., Mishra S., Srivastava S., Bhutia K., Gupta E., Mukhopadhyay C.K., Dutta A.K., et al. Hepatitis B Vaccination with or without Hepatitis B Immunoglobulin at Birth to Babies Born of HBsAg-Positive Mothers Prevents Overt HBV Transmission but May Not Prevent Occult HBV Infection in Babies: A Randomized Controlled Trial. *J. Viral Hepat.* 2013;20:801–810. doi: 10.1111/jvh.12102. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Machaira M., Papaevangelou V., Vouloumanou E.K., Tansarli G.S., Falagas M.E. Hepatitis B Vaccine Alone or with Hepatitis B Immunoglobulin in Neonates of HBsAg+/HBeAg– Mothers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Antimicrob. Chemother.* 2015;70:396–404. doi: 10.1093/jac/dku404. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Yuan J., Lin J., Xu A., Li H., Hu B., Chen J., Yao J., Dong H., Jiang M. Antepartum Immunoprophylaxis of Three Doses of Hepatitis B Immunoglobulin Is Not Effective: A Single-Centre Randomized Study. *J. Viral Hepat.* 2006;13:597–604. doi: 10.1111/j.1365-2893.2006.00738.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Song Y.M., Sung J., Yang S., Choe Y.H., Chang Y.S., Park W.S. Factors Associated with Immunoprophylaxis Failure against Vertical Transmission of Hepatitis B Virus. *Eur. J. Pediatr.* 2007;166:813–818. doi: 10.1007/s00431-006-0327-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Hsu H.Y., Chang M.H., Ni Y.H., Chen H.L. Survey of Hepatitis B Surface Variant Infection in Children 15 Years after a Nationwide Vaccination Programme in Taiwan. *Gut.* 2004;53:1499–1503. doi: 10.1136/gut.2003.034223. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Komatsu H., Inui A., Umetsu S., Tsunoda T., Sogo T., Konishi Y., Fujisawa T. Evaluation of the G145R Mutant of the Hepatitis B Virus as a Minor Strain in Mother-to-Child Transmission. *PLoS ONE.* 2016;11:e0165674. doi: 10.1371/journal.pone.0165674. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Xu W.M., Cui Y.T., Wang L., Yang H., Liang Z.Q., Li X.M., Zhang S.L., Qiao F.Y., Campbell F., Chang C.N., et al. Lamivudine in Late Pregnancy to Prevent Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus Infection: A Multicentre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J. Viral Hepat.* 2009;16:94–103. doi: 10.1111/j.1365-2893.2008.01056.x. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Ayres A., Yuen L., Jackson K.M., Manoharan S., Glass A., Maley M., Yoo W., Hong S.P., Kim S.O., Luciani F., et al. Short Duration of Lamivudine for the Prevention of Hepatitis B Virus Transmission in Pregnancy: Lack of Potency and Selection of Resistance Mutations. *J. Viral Hepat.* 2014;21:809–817. doi: 10.1111/jvh.12212. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Han G.R., Cao M.K., Zhao W., Jiang H.X., Wang C.M., Bai S.F., Yue X., Wang G.J., Tang X., Fang Z.X. A Prospective and Open-Label Study for the Efficacy and Safety of Telbivudine in Pregnancy for the Prevention of Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus Infection. *J. Hepatol.* 2011;55:1215–1221. doi: 10.1016/j.jhep.2011.02.032. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

116. Deng M., Zhou X., Gao S., Yang S.G., Wang B., Chen H.Z., Ruan B. The Effects of Telbivudine in Late Pregnancy to Prevent Intrauterine Transmission of the Hepatitis B Virus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Virology*. 2012;9:185. doi: 10.1186/1743-422X-9-185. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Pan C.Q., Mi L.J., Bunchorntavakul C., Karsdon J., Huang W.M., Singhvi G., Ghany M.G., Reddy K.R. Tenofovir Disoproxil Fumarate for Prevention of Vertical Transmission of Hepatitis B Virus Infection by Highly Viremic Pregnant Women: A Case Series. *Dig. Dis. Sci.* 2012;57:2423–2429. doi: 10.1007/s10620-012-2187-3. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Celen M.K., Mert D., Ay M., Dal T., Kaya S., Yildirim N., Gulsun S., Barcin T., Kalkanli S., Dal M.S., et al. Efficacy and Safety of Tenofovir Disoproxil Fumarate in Pregnancy for the Prevention of Vertical Transmission of HBV Infection. *World J. Gastroenterol.* 2013;19:9377–9382. doi: 10.3748/wjg.v19.i48.9377. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Ma Z., Yang X., Jiang T., Bai M., Zheng C., Zeng S., Sun D., Jiang H. Multiple SLC and ABC Transporters Contribute to the Placental Transfer of Entecavir. *Drug Metab. Dispos.* 2017;45:269–278. doi: 10.1124/dmd.116.073304. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Pirillo M.F., Scarcella P., Andreotti M., Jere H., Buonomo E., Sagnò J.B., Amici R., Mancini M.G., Leone P., Ceffa S., et al. Hepatitis B Virus Mother-to-Child Transmission among HIV-Infected Women Receiving Lamivudine-Containing Antiretroviral Regimens during Pregnancy and Breastfeeding. *J. Viral Hepat.* 2015;22:289–296. doi: 10.1111/jvh.12301. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]