

ЭФФЕКТИВНОСТЬ НАЗНАЧЕНИЯ ТЕЛБИВУДИНА В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В

М.А. Белопольская¹, С.Л. Фирсов¹, Ю.В. Останкова², А.В. Семенов², О.В. Калинина^{2,3}

¹ Клиническая инфекционная больница имени С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

³ Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Efficiency of the telbivudine administration in the third trimester of pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus

M.A. Belopolskaya¹, S.L. Firsov¹, Yu.V. Ostankova², A.V. Semenov², O.V. Kalinina^{2,3}

¹ Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg Science Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after Pasteur, Saint-Petersburg

³ North-West Federal Medical Research Centre named after V.A. Almazov, Saint-Petersburg, Russia

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается более 350 млн человек, хронически инфицированных вирусом гепатита В (HBV), не менее половины из которых были инфицированы перинатально или в раннем детстве [1]. Введение в конце прошлого – начале нынешнего века в национальные прививочные календари большинства стран вакцинации новорожденных от гепатита В (ГВ) значительно снизило риск вертикальной передачи этой инфекции. В последние пять лет в Российской Федерации заболеваемость острым гепатитом В детей до года колеблется около одного случая на 100 000 лиц этого возраста, что в 15–17 раз меньше по сравнению с концом 1990-х гг. [2].

До внедрения пассивно-активной иммунопрофилактики новорожденных (иммуноглобулин против ГВ (НВIG) и несколько доз вакцины против ГВ) хронический ГВ (ХГВ) развивался у 70–90% детей, рожденных носительницами поверхностного антигена (HBsAg) и е-антигена (HBeAg) HBV [3]. У новорожденных, получивших иммунопрофилактику, частота вертикальной передачи HBV снижается до 5–10%. Однако при высокой HBV-виремии у матери, несмотря на вовремя проведенную пассивно-активную иммунопрофилактику, в 8–30% случаев происходит инфицирование новорожденных HBV [3–5].

Согласно Российским рекомендациям и рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени, ламивудин, телбивудин и тенофовир можно использовать для профилактики перинатальной и внутриутробной передачи вируса в последнем

триместре беременности у HBsAg-положительных женщин с высоким уровнем виремии (более 10^{6-7} МЕ/мл). Недавно проведенный метаанализ доказал эффективность телбивудина в снижении частоты вертикальной передачи ГВ [6]. Исследуемая группа включала 306 беременных с ХГВ (средняя вирусная нагрузка 7,66 lg копий/мл), получавших по 600 мг телбивудина в сутки во втором или третьем триместре беременности. Контрольная группа состояла из 270 беременных с ХГВ (средняя вирусная нагрузка 7,39 lg копий/мл), не получавших каких-либо противовирусных препаратов. У большинства беременных прием телбивудина на 28–30-й неделе быстро приводил к снижению вирусной нагрузки до показателя в среднем 2,44 lg копий/мл, что значительно снизило риск вертикальной передачи HBV [6, 7]. Результаты исследования показали полное отсутствие вертикальной передачи HBV в группе женщин, получавших телбивудин, тогда как, несмотря на проведенную всем новорожденным пассивно-активную иммунопрофилактику НВIG и одной дозой вакцины от ГВ, в контрольной группе женщин, не получавших противовирусной терапии, в 8% случаев зарегистрирована вертикальная передача HBV [7].

Клинический случай

Пациентка Т., 27 лет, родом из Архангельска, была направлена в КИБ им. С.П. Боткина в связи с впервые выявленным ГВ при планировании беременности. В анамнезе простудные заболевания, аппендэктомия в 2000 г. Данных о заболеваниях ГВ в семье нет. Употребление наркотиков, пирсинг, татуировки отрицает. При обследовании до

беременности биохимические и гематологические показатели были в пределах нормы. Маркеры гепатитов С и D, ВИЧ-инфекции отрицательны. Степень фиброза, оценка которого была проведена методом фиброэластометрии с помощью аппарата Фиброскан, у пациентки соответствовала стадии F0 по шкале METAVIR. Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени, у женщин детородного возраста без выраженного фиброза печени, планирующих беременность в ближайшем будущем, возможна отсрочка терапии до рождения ребенка.

Данная беременность первая, протекала удовлетворительно. На 29-й неделе у пациентки развился острый пиелонефрит (лейкоциты в моче более 100 в п/зр), который был купирован с помощью нитрофурановых препаратов и уросептиков растительного происхождения. Основные лабораторные показатели пациентки в первом и третьем триместрах беременности представлены в таблице. В связи с высоким риском вертикальной передачи инфекции, обусловленной высокой вирусной нагрузкой и наличием HBeAg, пациентке была назначена противовирусная терапия, старт которой был отложен до 32-й недели из-за острого пиелонефрита.

Таблица

Основные лабораторные показатели

| Показатель | I триместр | 28–29 нед. | 38 нед. |
|-----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Билирубин | 6,5 | 7,2 | 5,3 |
| АЛАТ | 26 | 32 | 17 |
| АСАТ | 15 | 12 | |
| HBeAg (МЕ/мл) | > 125 000 | > 125 000 | > 125 000 |
| HBV ДНК (МЕ/мл) | > 10 ⁸ | > 10 ⁸ | > 10 ⁸ |

С 32-й недели пациентка получала телбивудин (Себиво) в дозе 600 мг один раз в сутки. Несмотря на проводимую терапию, через 6 недель от начала приема препарата (38-я неделя беременности) снижение вирусной нагрузки не было отмечено. В связи с отсутствием первичного ответа на терапию на 38-й неделе был взят образец крови для полного вирусологического исследования.

Секвенирование полного генома HBV проводили на секвенаторе MiSeq (Illumina, США) с использованием набора реагентов MiSeq Reagent Kit v2 500 с ячейкой Standard FC (Illumina, США). Библиотеку готовили из больших перекрывающихся фрагментов генома, полученных методом ПЦР, с использованием набора Nextera XT DNA Sample Prep Kit (Illumina, США). Сборку и анализ генома проводили с помощью пакетов CLC Genomics, LASERGENE, Clustal W, Mega v.5.05. Анализ пол-

ного генома HBV установил, что доминирующим генетическим изолятом был «дикий» вариант вируса субтипа D3 серотипа ayw2, не несущий значимых мутаций в preS/S области, стоп-мутаций в preCore/core, ни одну из мутаций, ассоциированных с резистентностью к телбивудину, ламивудину, тенофовиру, адефовиру или энтекавиру (в положении rt204 располагался метионин (M), в rt80 и rt180 – лейцин (L), в rt181и rt 194 – аланин (A), в rt184 – треонин (T), в rt202 – серин (S), в rt236 – аспарагин (N)).

На 41-й неделе роды самостоятельные, с длительным безводным периодом (7 ч). Родилась девочка, рост 52 см, вес 3860 г, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Новорожденной сразу после рождения был введен иммуноглобулин против ГВ (Антигеп, 2,0 мл в/м) и вакцина против ГВ (Энджерикс, 1 доза, в/м). Последующие дозы вакцины были сделаны в поликлинике по месту жительства по схеме 0 (в роддоме) – 1 – 2 – 12 месяцев. В связи с приемом телбивудина пациентке был рекомендован отказ от грудного вскармливания.

После родов пациентка продолжала прием телбивудина в течение двух месяцев, но в связи с отсутствием вирусологического ответа на 12-й неделе терапии препарат был отменен. На фоне приема телбивурина и после его отмены (через 1 и 3 месяца) не было отмечено подъема трансаминаз.

Ребенок наблюдался в течение двух лет: HBeAg отрицательный, ДНК HBV отрицательная, биохимические анализы в пределах нормы. В настоящее время снят с учета.

Заключение

Назначение телбивудина в третьем триместре беременности, в совокупности с вовремя проведенной пассивно-активной иммунизацией новорожденного, позволяет предотвратить перинатальное инфицирование даже при таких неблагоприятных факторах, как отсутствие снижения высокой вирусной нагрузки (>10⁸ МЕ/мл) на фоне приема препарата, наличие HBeAg, длительный безводный период.

Отсутствие вирусологического ответа на телбивудин у беременной с высокой вирусной нагрузкой, инфицированной «диким» штаммом HBV, требует дальнейшего углубленного исследования эпигенетических факторов, влияющих на исход противовирусной терапии.

Работа выполнена при поддержке гранта Шведского института за № 09272/2013 «Балтийское сообщество по контролю и предотвращению угрожающих жизни вирусных инфекций 2013–2016 гг.»

Литература

1. World Health Organization: Hepatitis B vaccines. Weekly epidemiological record 2009. 2009, 20-405.

2. Вирусные гепатиты в Российской Федерации. Аналитический обзор. 9 выпуск. Под ред. Покровского В.И., Жебруна А.Б. СПб: ФБУН НИИЭМ имени Пастера. 2013, 168.

3. Pan CQ, Duan ZP, Bhamidimarri KR, et al. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus. Clin Gastroenterol Hepatol 2012;12:452 – 459.

4. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. Med J Aust 2009;190:489 – 492.

5. Zou H, Chen Y, Duan Z, et al. Virologic factors associated with failure to passive-active immunoprophylaxis in infants born to HBsAg-positive mothers. J Viral Hepat 2012;19:e18 – e25.

6. Deng M, Zhou X, Gao S et al. The effects of telbivudine in late pregnancy to prevent intrauterine transmission of the hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. Virol J. 2012 Sep 4;9:185.

7. Han GR, Cao MK, Zhao W, et al. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2011, 55: 1215 – 1221.

Авторский коллектив:

Белопольская Мария Андреевна – врач-инфекционист поликлинического отделения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)717-47-51, e-mail: belopolskaya.maria@yahoo.com;

Фирсов Сергей Леонидович – заведующий отделением диспансерного наблюдения Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, к.м.н.; тел.: 8(812)717-98-32, e-mail: serg-inf@yandex.ru

Семенов Александр Владимирович – заведующий лабораторией иммунологии и вирусологии ВИЧ-инфекции Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, к.б.н.; тел.: 8(812)-233-34-84, e-mail: nwaids@pasteurorg.ru

Останкова Юлия Владимировна – научный сотрудник лаборатории молекулярной иммунологии и сероэпидемиологии Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; тел.: 8(812)-232-31-55, e-mail: shenna1@yandex.ru

Калинина Ольга Викторовна – ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии Научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии имени Пастера; ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории молекулярной кардиологии Северо-Западного федерального медицинского исследовательского центра имени В.А. Алмазова, д.б.н.; тел.: (812)233-21-49; e-mail: olgakalinina@mail.ru