

ВЕРТИКАЛЬНАЯ ПЕРЕДАЧА ГЕПАТИТА В: ОПАСНОСТИ РЕАЛЬНЫЕ И МНИМЫЕ

М.А. Белопольская

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

Vertical transmission of hepatitis B: the real and imaginary danger

M.A. Belopolskaya

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

Резюме. В статье рассмотрены современные подходы к профилактике вертикальной передачи вирусного гепатита В. Подробно изложены клинические рекомендации по ведению беременности у женщин с хроническим гепатитом В, современные подходы к выбору методов родоразрешения и использованию противовирусных препаратов во время беременности для снижения риска вертикальной передачи. Представлены результаты клинических исследований и метаанализов применения активно-пассивной иммунизации новорожденных.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, беременность, вертикальная передача, противовирусная терапия, иммуноглобулин человека против гепатита В, вакцина от гепатита В.

Введение

Вирус гепатита В (HBV) является одним из самых распространенных вирусов, вызывающих поражение печени. По оценкам ВОЗ более трети населения Земли имеет какие-либо маркеры перенесенной или текущей HBV-инфекции. Более 350 млн человек живут с хроническим гепатитом В (ХГВ). При этом считается, что более половины всех случаев заражения HBV приходится на вертикальный путь передачи. Этот путь особенно распространен в странах с высоким общим уровнем инфицированности населения. Несмотря на достигнутые успехи, связанные прежде всего с введением массовой иммунопрофилактики новорожденных, от 1 до 14% новорожденных инфицируется HBV вертикальным путем. Этот путь передачи имеет особое значение, так как риск формирования ХГВ напрямую связан с возрастом, в котором произошло инфицирование. При вертикальном пути передачи у 80–90% детей формируется ХГВ [1–3], в то время как при заражении детей в возрасте до 6 лет риск развития ХГВ составляет 30%, а при инфицировании в старшем возрасте этот риск снижается до 12%.

Понятие вертикальной передачи включает в себя все пути передачи инфекции от матери к ребенку. Передача HBV-инфекции традиционно

Abstract. The article discusses current approaches for prevention of hepatitis B vertical transmission. Guidelines for management of pregnancy in women with chronic hepatitis B, are presented, as well as modern approaches to the choice of delivery methods and the using of antiviral drugs during pregnancy to reduce the risk of vertical transmission. The results of clinical trials and meta-analyses of neonates active-passive immunization applying are discussed.

Key words: Viral hepatitis B, pregnancy, vertical transmission, antiviral therapy, hepatitis B immunoglobulin, vaccine against hepatitis B.

рассматривается как перинатальное инфицирование, то есть инфицирование в период с 28 недель гестации до 28 дней после родов, так как именно в этот период наиболее часто происходит заражение. Для инфицирования, произошедшего вне этого периода, данный термин не подходит. Таким образом, правильнее использовать термины «передача от матери ребенку» или «вертикальная передача», которые включают все время возможного инфицирования: во время беременности, во время родов и в раннем детстве.

Существует три возможных пути передачи HBV-инфекции от матери ребенку:

1. Пренатально (внутриутробно или трансплацентарно).
2. Интранатально (во время родов).
3. Постнатально (во время ухода за детьми или при грудном вскармливании).

Наиболее часто передача вируса от матери к ребенку происходит во время или вблизи от времени родов, именно поэтому своевременно проведенная вакцинация новорожденных предотвращает заражение приблизительно в 80–95% случаев.

На частоту вертикальной передачи влияют различные факторы. Риск передачи гепатита В (ГВ) во время родов зависит от длительности и выраженности контакта новорожденного с церви-

кальным секретом и материнской кровью. Кроме того, известно, что риск вертикальной передачи HBV-инфекции тесно связан с наличием в крови у беременной HBeAg. Высокая частота вертикальной передачи вируса в эндемичных регионах, вероятно, связана с большим количеством HBeAg-позитивных женщин репродуктивного возраста в этих странах. Для новорожденного, у матери которого имеются положительные HBsAg и HBeAg, в отсутствие своевременной иммунопрофилактики риск развития ХГВ составляет 70–90%. Для детей, рожденных от матерей, у которых HBsAg положительный, но HBeAg отрицательный, риск вертикальной передачи при отсутствии иммунопрофилактики гораздо меньше: от 10% до 40%. В проведенном недавно исследовании частоты встречаемости HBeAg у женщин детородного возраста было показано, что во многих регионах мира HBeAg-позитивный вариант ХГВ встречается у 15–35% пациентов [4].

Как уже было сказано, ХГВ развивается у 80–90% инфицированных младенцев. Описаны также немногочисленные случаи развития молниеносной (фульминантной) формы ГВ среди перинатально инфицированных детей [5–7]. Вертикальная передача, главным образом от HBeAg-отрицательных HBsAg-позитивных матерей, является наиболее частой причиной развития острой или молниеносной формы ГВ у младенцев [6, 7]. Фульминантная форма ГВ чаще встречается в младенчестве, чем в других возрастных группах [7]. Проявлению острой или молниеносной формы ГВ обычно предшествует инкубационный период от 6 недель до 6 месяцев. HBV не считается этиологическим агентом вирусного гепатита новорожденных, симптомы которого появляются в возрасте до 1–2 месяцев (как правило, причиной такого гепатита являются вирусы краснухи, герпеса, ЦМВ и др.). Молниеносной формой острого ГВ считается форма, при которой признаки печеночной недостаточности, в том числе коагулопатия, повышение уровня билирубина со снижением уровня аминотрансфераз, уменьшение размеров печени и проявления печеночной энцефалопатии возникают в течение 8 недель после появления симптомов острого гепатита без имевшихся в анамнезе хронических заболеваний печени. Смертность от молниеносной формы ГВ у младенцев очень высока (около 67%), однако она ниже, чем при развитии такой формы у взрослых (около 90%) [8].

Своевременная активно-пассивная иммунизация, то есть сочетание вакцины и высокотитрованного иммуноглобулина против ГВ (HBIG), достаточно эффективно предотвращает передачу ГВ от матери ребенку. Тем не менее, примерно в 10% случаев вовремя проведенная вакцинация оказывается неэффективна [9].

В настоящее время считается, что основной причиной неудачной вакцинации является пренатальная или внутриутробная передача ГВ. Механизм такой передачи инфекции остается неясным. В качестве возможных механизмов рассматриваются следующие:

1. Инфицирование плаценты и трансплацентарная передача ГВ.

В процессе внутриутробной передачи инфекции состояние плаценты играет очень важную роль. Внутриутробное инфицирование ГВ происходит главным образом при проникновении через плаценту вируса из материнской крови в кровь плода [10]. HBV может инфицировать все виды клеток в плаценте, однако передача происходит либо от HBV-инфицированных клеток материнской децидуальной оболочки к ворсинкам капиллярного эндотелия или от HBV-инфицированных клеток трофобласта непосредственно к ворсинкам мезенхимальных клеток и эндотелиальных клеток капилляров [11].

Высокий уровень ДНК HBV в сыворотке крови беременных является одним из факторов, увеличивающих риск внутриутробного инфицирования ГВ.

2. Трансплацентарные инфузии материнской крови.

Нарушение целостности маточно-плацентарного барьера, которое наблюдается при фетоплацентарной недостаточности, воспалительных процессах в плаценте, может увеличивать риск внутриутробной передачи инфекции. Угроза преждевременных родов или самопроизвольного аборта с частичной отслойкой нормально расположенной плаценты и возможным смешением крови матери и крови плода также может увеличивать риск передачи ГВ от матери ребенку [12].

3. Амниоцентез.

Процедура амниоцентеза приводит к попаданию материнской крови в полость матки, так как игла проходит через брюшную стенку и стенку матки. В самом деле, видимые признаки внутриутробного кровотечения, которые не связаны с плацентой, можно увидеть в 38% случаев амниоцентеза [13]. Однако случаи передачи ГВ во время амниоцентеза встречаются редко.

В настоящее время практически нет работ, анализирующих частоту перинатальной передачи при амниоцентезе в зависимости от уровня вирусной нагрузки у матери. В то же время известно, что именно этот фактор является определяющим во многих случаях вертикальной передачи.

В недавнем крупномасштабном исследовании, включавшем в себя 1043 пары мать – ребенок, была показана линейная зависимость между неэффективностью иммунопрофилактики и уровнем материнской вирусной нагрузки. При уровне вирусной нагрузки у матери ниже $6 \log_{10}$ копий/мл

не было отмечено случаев вертикальной передачи, в то время как при вирусной нагрузке у матери от 6 до 6,99 log₁₀ копий/мл, от 7 до 7,99 log₁₀ копий/мл и выше 8 log₁₀ копий/мл частота вертикальной передачи составила 3,2% (3 из 95), 6,7% (19 из 282), и 7,6% (5 из 66) соответственно ($p < 0,001$) [14]. Эти исследования позволили рекомендовать назначение противовирусных препаратов в третьем триместре женщинам, у которых вирусная нагрузка превышает 6 log₁₀ копий/мл (200000 МЕ/мл) для снижения риска вертикальной передачи [15, 16].

Противовирусная терапия гепатита В во время беременности

Недавние исследования показали, что назначение противовирусных препаратов в третьем триместре беременности может повысить эффективность иммунопрофилактики новорожденных от матерей с высокой вирусной нагрузкой.

В большинстве случаев не рекомендуется назначать противовирусную терапию аналогами нуклеозидов пациентам с ХГВ, которые находятся в фазе иммунной толерантности. Однако у этих пациентов часто отмечается высокий уровень ДНК HBV, а следовательно, у женщин в этой фазе риск вертикальной передачи выше. Интерферон и ПЭГ-интерферон противопоказаны во время беременности в основном из-за их известных антипролиферативных эффектов. В то же время ряд препаратов из группы аналогов нуклеозидов (НА) могут применяться во время беременности. Ламивудин, адефовир и энтекавир по классификации FDA отнесены к категории С, а телбивудин и тенофовир – к категории В. Имеется обширная доказательная база безопасности применения ламивудина и тенофовира во время беременности у ВИЧ-инфицированных пациенток [17]. Однако данных о применении этого препарата у беременных с моноинфекцией ГВ для профилактики вертикальной передачи недостаточно.

Характеристика НА и возможность их применения во время беременности приведена в таблице 1.

Давно применяемый препарат ламивудин, по использованию которого имеется множество рандомизированных исследований и два мета-анализа [16, 18], до сих пор не потерял своего значения. Недавно были опубликованы результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, проведенного в Китае, по использованию ламивудина для снижения частоты вертикальной передачи у HBeAg-положительных женщин с высокой вирусной нагрузкой [19]. Это исследование показало значительное уменьшение частоты вертикальной передачи при назначении ламивудина в дозе 100 мг в третьем триместре беременности: 39% в группе, не получавших лечение, против 18% в группе, получавших ламивудин ($P < 0,01$). Таким образом, ламивудин может быть рекомендован для снижения вирусной нагрузки в третьем триместре беременности. В то же время назначение ламивудина в первых двух триместрах беременности возможно только в тех случаях, когда польза для матери превышает возможный риск для плода. Кроме того, следует помнить, что дальнейшее применение ламивудина после родов для лечения ХГВ у матери может привести к возникновению резистентности вируса к этому препарату.

Препарат телбивудин был одобрен FDA в 2006 г. для лечения пациентов с ХГВ. Эффективность этого препарата выше, чем у ламивудина для пациентов с HBeAg-положительным и HBeAg-негативным ХГВ.

Недавно был опубликован метаанализ, в котором доказана эффективность телбивудина в снижении частоты вертикальной передачи ГВ [20]. Исследуемая группа состояла из 306 матерей, которые получали по 600 мг телбивудина в сутки во втором или третьем триместре беременности. Контрольная группа состояла из 270 матерей, которые не получали каких-либо противовирусных препаратов. Все новорожденные получили HBIG и вакцину от ГВ после рождения. У новорожденных HBsAg и ДНК HBV оценивались при рождении и в возрасте 6 – 12 месяцев. Результаты этого

Таблица 1

Применение НА во время беременности

Препарат	По FDA	Исследования у беременных	Пороки	Рекомендации
Ламивудин	С	2 метаанализа, 15 РКИ	Нет	Рекомендован
Телбивудин	В	2 РКИ, 1 метаанализ	Нет	Рекомендован
Тенофовир	В	Нет исследований	Нет	Может быть рекомендован
Энтекавир	С	Нет исследований	У животных	Не рекомендован
Адефовир	С	Нет исследований	У животных	Не рекомендован

исследования показали, что частота вертикальной передачи в группе женщин, получавших телбивудин, была значительно ниже.

Большинство исследователей сходятся в том, что необходимо назначение НА в третьем триместре при вирусной нагрузке у матери более 107 копий/мл. В случае имевшегося ранее перинатального инфицирования рассматривается возможность назначения препаратов при вирусной нагрузке более 106 копий/мл [21].

Способ родоразрешения

До сих пор нет единого мнения о том, влияет ли способ родоразрешения на частоту вертикальной передачи. В большинстве работ указывается, что нет достоверных различий в частоте перинатального инфицирования при кесаревом сечении и естественных родах [22]. Однако в последнее время появились работы, в которых анализируется частота перинатальной передачи при плановом и экстренном кесаревом сечении [23]. В итоге складывается впечатление, что плановое кесарево сечение, проводимое до разрыва плодного пузыря, снижает риск передачи инфекции (табл. 2).

Таблица 2

Кесарево сечение и перинатальное инфицирование

Естественные роды	3,4% ($P < 0,032$) ($n = 673$)	2,5% ($P = 0,904$) ($n = 285$)
Кесарево сечение плановое	1,4% ($n = 496$)	2,3% ($n = 261$) [22]
Кесарево сечение экстренное	4,2% ($P < 0,020$) ($n = 240$) [23]	

Таким образом, можно сделать вывод о том, что у женщин с высокой вирусной нагрузкой целесообразно назначение НА в третьем триместре беременности, а также решение вопроса о проведении планового кесарева сечения для снижения риска перинатального инфицирования.

Кормление грудью

Грудное молоко является оптимальным и естественным питанием для младенцев. Несмотря на рекомендации ВОЗ, говорящие о том, что наличие ГВ у матери не может являться аргументом против грудного вскармливания, многие клиницисты не рекомендуют кормление грудью из-за возможного присутствия ДНК HBV в материнском молоке, а также из-за того, что возникающие во время кормления трещины сосков и их кровоточивость могут увеличивать риск передачи инфекции ребенку.

HBsAg может быть обнаружен в грудном молоке у значительной части женщин, инфицированных ГВ [24]. После введения иммунизации было высказано опасение по поводу того, что грудное вскармливание может способствовать передаче вируса от матери ребенку. Однако проведенные исследования не выявили различий в количестве перинатально инфицированных детей, находившихся на грудном и на искусственном вскармливании при условии своевременной вакцинации [25, 26]. Таким образом, ГВ-инфекция не считается противопоказанием к грудному вскармливанию детей, которые получают HBIG и вакцину против ГВ [25]. Грудное вскармливание также не оказывает влияния на иммунный ответ ребенка на вакцину [26].

Вакцинация новорожденных

По современным представлениям, наиболее эффективной и социально оправданной стратегией борьбы с ГВ является универсальная массовая вакцинация детей в раннем возрасте.

Вакцинация против ГВ доступна в мире с 1982 г. Первой рекомбинантной вакциной против ГВ стала вакцина Энджерикс В (GlaxoSmithKline), созданная в 1986 г. Активной субстанцией рекомбинантной вакцины является HBsAg, который получают на дрожжевых клетках или клетках животного происхождения, в которые с помощью плазмид вводится ген HBsAg (или гены HBsAg/ пре-HBsAg). Первой в мире страной, внедрившей в 1986 г. универсальную вакцинацию, был Тайвань. В Европе универсальная массовая вакцинация проводится с 1991 г. В том же году глобальный совет экспертов ВОЗ обратился ко всем странам мира с призывом о включении универсальной массовой вакцинации против ГВ в национальные календари прививок. ВОЗ рекомендует универсальную массовую вакцинацию детей с введением 3–4 доз совместно с вакцинацией против коклюша, дифтерии и столбняка (АКДС) или в составе комбинированной вакцины [27].

Современная стратегия ВОЗ заключается в обязательной вакцинации всех новорожденных, независимо от результатов обследования матери на ГВ. Стандартная схема вакцинации новорожденных подразумевает введение первой дозы вакцины в первые 12–24 ч после родов с последующим введением двух доз вакцины в возрасте 1 и 6 мес. В случае наличия у матери HBsAg применяется так называемая ускоренная схема вакцинации (0–1–2–12 мес). При применении схемы вакцинации 0–1–6 мес. у более чем 96% вакцинированных определяется защитный уровень антител через 1 мес. после завершения курса. Если вакцинация проводится по схеме 0–1–2–12 мес., то 89% вакцинированных имеют защитный уровень антител

через 1 мес. после введения третьей дозы. Через 1 мес. после четвертой дозы защитный титр антител определяется у 95,8% вакцинированных.

Место инъекции и способ введения вакцины являются важнейшими факторами для достижения оптимального ответа. Вакцина должна вводиться внутримышечно в переднюю поверхность бедра у новорожденных и детей грудного возраста (до года) или в область дельтовидной мышцы плеча у детей старше года и взрослых. Внутривенные или подкожные инъекции и введение в область ягодиц не рекомендуется. Вакцины против ГВ обычно хорошо переносятся. Побочные эффекты, как правило, выражены слабо и ограничиваются местом инъекции (эритема, отек, уплотнение). Системные реакции (усталость, небольшое повышение температуры, головная боль, тошнота, боль в животе) встречаются редко. В последние годы безопасность вакцины против ГВ ставилась под сомнение, но проведенные обширные исследования показали, что оснований для изменения нынешней политики вакцинации нет. Вакцинация против гепатита В не противопоказана беременным и кормящим женщинам. Противопоказаниями к вакцинации являются повышенная чувствительность к любому компоненту вакцины или анафилактическая реакция на предыдущую дозу вакцины.

Исследования показали, что защитный уровень антител сохраняется 10–15 лет после вакцинации. Последующие обследования вакцинированных показали, что концентрация антител обычно со временем уменьшается, но клинически значимый прорыв инфекции встречается редко. Вопрос о необходимости ревакцинации до сих пор окончательно не решен. Практика показывает, что у успешно вакцинированных ранее лиц при введении дополнительной дозы вакцины развивается так называемый бустер-эффект, заключающийся в быстрой выработке защитных антител при повторном контакте с антигеном. То же происходит при встрече с вирусом. Это означает, что иммунологическая память для HBsAg сохраняется существенно дольше, чем обнаружение анти-HBs в крови вакцинированных пациентов, и это обеспечивает длительную защиту против острого заболевания. Однако для пациентов с ослабленным иммунитетом или пациентов, имеющих постоянный контакт с больными ХГВ, рекомендуется регулярное тестирование и последующие ревакцинации при снижении уровня анти-HBs менее 10 мМЕ/мл.

В таблице 3 указаны вакцины против ГВ, разрешенные к применению в России.

Таблица 3

Вакцины против гепатита В, зарегистрированные в России

1. Моновакцины

Вакцина (производитель)	Содержание HBsAg, консервант	Дозировка
Вакцина гепатита В рекомбинантная дрожжевая (Комбиотех НПК ЗАО, Россия)	20 мкг в 1 мл. Выпускается с мертиолятом и без него.	Вводится лицам старше 18 лет в дозе 20 мкг (1 мл), до 18 лет – 10 мкг (0,5 мл).
Регевак (Биннофарм ЗАО, Россия)	20 мкг в 1 мл, мертиолят 0,05 мг	Лицам на гемодиализе вводят двойную взрослую дозу – 2 мл
Эбербиовак HB (Эбер Биотек С.А., Куба)	20 мкг в 1 мл, мертиолят 0,005%	Вводится от 0 до 16 лет в дозе 10 мкг в 0,5 мл
Энджерикс В (ГлаксоСмитКляйн Трейдинг ЗАО, Бельгия)	20 мкг в 1 мл. Без консерванта	Вводится лицам старше 10 лет 20 мкг (1 мл), до 10 лет – 10 мкг (0,5 мл)
Вакцина гепатита В рекомбинантная (рДНК) (Серум Инститьют оф Индия Лтд, Индия)	20 мкг в 1 мл, консервант – мертиолят	
Шанвак-В (Шанта Биотекникс Лимитед, Индия)	20 мкг в 1 мл, консервант – мертиолят 0,005%	
Эувакс В (Эл Джи Лайф Саенсис Лтд, Корея)	20 мкг в 1 мл, консервант – мертиолят не более 0,0046%	Вводится лицам старше 16 лет 20 мкг (1,0 мл), детская доза – 10 мкг (0,5 мл)

2. Комбинированные вакцины

Вакцина (производитель)	Содержание HBsAg, консервант	Дозировка
Бубо®-М – вакцина для профилактики гепатита В, дифтерии и столбняка (Комбиотех НПК ЗАО, Россия)	В 1 дозе (0,5 мл) 10 мкг HBsAg, 5 ЛФ дифтерийного и 5 ЕС столбнячного анатоксинов, консервант – 2-фенксиэтанол, мертиолят 0,005%	Используется для вакцинации лиц старше 6 лет, доза 0,5 мл
Бубо®-Кок – вакцина против коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В адсорбированная жидкая (Комбиотех НПК ЗАО, Россия)	В 1 дозе (0,5 мл) 5 мкг HBsAg, 10 млрд коклюшных микробов, 15 ЛФ дифтерийного и 5 ЕС столбнячного анатоксинов, консервант – мертиолят 50 мкг	Используется у детей до 5 лет, доза 0,5 мл
Твинрикс – вакцина для профилактики вирусных гепатитов А и В (ГлаксоСмитКляйн Байолоджикал С.А., Бельгия)	20 мкг HBsAg + 720 ELISA ед. АГ ВГА в 1,0 мл, консервант – 2-феноксиэтанол, формальдегида менее 0,015%	Вводят лицам старше 16 лет взрослую (1,0 мл), детям от 1 до 15 лет – детскую дозу (0,5 мл) вакцины
Инфанрикс® Пента (Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная) (ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Россия)	В 1 дозе (0,5 мл) 10 мкг HBsAg + не менее 30 МЕ дифтерийного анатоксина + не менее 40 МЕ столбнячного анатоксина + 25 мкг коклюшного анатоксина + 40 ед. антигена D вируса полиомиелита 1 типа (Mahoney strain) инактивированного + 8 ед. антигена D вируса полиомиелита 2 типа (MEF-1 strain) инактивированного + 32 ед. антигена D вируса полиомиелита 3 типа (Saukett strain) инактивированного	Используется для первичной и дополнительной вакцинации у детей до 20 мес., доза 0,5 мл
Инфанрикс® Гекса (Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплексе с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой <i>Haemophilus influenzae</i> тип b конъюгированной, адсорбированной) (ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Россия)	В 1 дозе (0,5 мл) 10 мкг HBsAg + не менее 30 МЕ дифтерийного анатоксина + не менее 40 МЕ столбнячного анатоксина + 25 мкг коклюшного анатоксина + 40 ед. антигена D вируса полиомиелита 1 типа (Mahoney strain) инактивированного + 8 ед. антигена D вируса полиомиелита 2 типа (MEF-1 strain) инактивированного + 32 ед. антигена D вируса полиомиелита 3 типа (Saukett strain) инактивированного + 25 мкг гемагглютиниана + 8 мкг пертактина	Используется для первичной и дополнительной вакцинации у детей до 20 мес., доза 0,5 мл

Иммуноглобулин против гепатита В

В настоящее время основной профилактикой вертикальной передачи вируса ГВ является активная вакцинация новорожденных в первые 12 ч жизни и далее по схеме 0 – 1 – 2 – 12, предусмотренной национальным календарем прививок. Во многих странах мира новорожденным, имеющим высокий риск заражения ГВ (активная репликация вируса, неизвестная активность ГВ у матери), в первые 12 ч после рождения одновременно с первой вакцинацией против ГВ проводят дополнительно пассивную иммунизацию специфическим иммуноглобулином. Такой метод позволяет обеспечить защиту ребенка с момента рождения и в течение первого месяца жизни, пока не начнут синтезироваться собственные антитела в ответ на вакцину.

Иммуноглобулин человека против гепатита В (HBIG) представляет собой концентрированный раствор иммунологически активной фракции иммуноглобулина, выделенной методом фракционирования этиловым спиртом при температуре ниже

0°С из плазмы крови здоровых доноров, иммунизированных вакциной против гепатита В, разрешенной к применению в практике здравоохранения РФ. Препарат относится к иммунологическим средствам, не содержит консервантов и антибиотиков.

Действующим началом являются антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В (HBsAg), которые блокируют рецепторы вируса и тем самым снижают риск развития инфекции. Максимальная концентрация антител в крови достигается через 24 ч, период их полувыведения составляет 4 – 5 недель.

Первые исследования по применению специфических иммуноглобулинов, содержащих защитные антитела к HBsAg, были проведены еще в начале 1970-х гг. Уже в 1973 – 1975 гг. были получены первые коммерческие препараты HBIG, содержащие высокие титры антител к HBsAg (анти-HBs), и начаты их клинические и эпидемиологические испытания. Испытания HBIG особенно интенсивно проводились в течение 1975 – 1985 гг. Были проведены исследо-

вания, показавшие, что после внутримышечного введения HBIG защитный уровень антител сохраняется в течение 17,5–25 дней [28]. Через 4 мес. после введения HBIG анти-HBs в следовых количествах (1,7–8,9 мМЕ/мл) были выявлены лишь у 1–2% обследованных. С учетом того, что минимальный защитный титр анти-HBs составляет 10 мМЕ/мл, можно заключить, что реальная защита после введения HBIG существует не больше 2 месяцев.

В проведенном в 2006 г. метаанализе [29] было показано, что введение даже одного иммуноглобулина без вакцины позволяет снизить частоту вертикальной передачи ГВ практически в 2 раза (с 93% до 47%). Сходные результаты были получены при анализе частоты вертикальной передачи при применении только рекомбинантной вакцины и комбинированной вакцинации (30% и 19% соответственно).

Одним из важных вопросов, ограничивавших применение HBIG для снижения риска вертикальной передачи ГВ, является возможность взаимодействия между анти-HBs, содержащимися в HBIG, и вакцинальным HBsAg. В некоторых работах было показано, что наличие анти-HBs у матери никак не отражается на эффективности вакцинации новорожденных против ГВ [30].

В настоящее время в России зарегистрированы два препарата. Сведения о них представлены в таблице 4.

Таблица 4

Иммуноглобулины против гепатита В, зарегистрированные в России

Препарат	Форма выпуска	Способ введения
Антигеп (ФГУП «НПО Микроген», Россия)	2 мл – 100 МЕ Для в/м введения	В/м в первые 12 ч. Одновременно вакцина по схеме 0–1–2–12 мес.
Неогепатект (Биотест ФармаГмбХ, Германия)	2 мл – 100 МЕ Для в/в введения	В/в в первые 12 ч. Одновременно вакцина по схеме 0–1–2–12 мес.

Следует помнить, что иммуноглобулин и вакцина должны вводиться в разные места, достаточно удаленные друг от друга. Новорожденным обычно HBIG вводится внутримышечно в бедро, и одновременно, внутримышечно в другое бедро вводят первую дозу вакцины против гепатита В.

Выводы

1. Высокая вирусная нагрузка у матери является главным фактором, увеличивающим риск вертикальной передачи HBV-инфекции.

2. При высокой вирусной нагрузке у матери целесообразно применение разрешенных противовирусных препаратов в третьем триместре беременности с целью снижения риска вертикальной передачи ГВ.

3. Плановое кесарево сечение, проведенное до начала родовой деятельности, может быть оправдано у женщин с высокой вирусной нагрузкой как один из способов, позволяющих снизить риск вертикальной передачи.

4. При наличии у матери ГВ необходимо проведение активно-пассивной иммунизации новорожденных.

Приложение

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. АНТИГЕП® Иммуноглобулин человека против гепатита В. (Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. Р N000073/01-250112).

• Фармакологическое действие

Иммунологическое средство. Действующим началом являются антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В.

Антитела блокируют рецепторы вируса и тем самым снижают риск развития инфекции.

• Фармакокинетика

Стаж антител в крови достигается через 24 ч. T_{1/2} антител составляет 4–5 недель.

• Дозировка

Доза и кратность введения иммуноглобулина зависят от показаний.

• Беременность и лактация

Данные о безопасности применения иммуноглобулина человеческого против гепатита В при беременности и в период лактации отсутствуют.

• Побочные действия

Местные реакции: редко – гиперемия кожи.

Системные реакции: редко – повышение температуры тела до 37,5°C в течение первых суток после введения; в отдельных случаях – аллергические реакции различного типа (у лиц с измененной реактивностью); в единичных случаях – анафилактический шок.

• Показания

Экстренная профилактика гепатита В у детей и взрослых.

• Противопоказания

Тяжелые аллергические реакции на введение препаратов крови человека в анамнезе.

• Особые указания

Вакцинацию против кори, эпидемического паротита и краснухи проводят не ранее чем через 2 мес. после введения данного иммуноглобулина.

При наличии в анамнезе клинически выраженных аллергических реакций в день введения имму-

ноглобулина и в течение последующих 3 дней показано назначение антигистаминных препаратов.

Пациентам с иммунопатологическими системными заболеваниями (коллагенозы, иммунные заболевания крови, нефрит) данный иммуноглобулин следует вводить на фоне соответствующей патогенетической терапии.

В кабинетах, где проводится иммунизация, необходимо иметь лекарственные средства для противошоковых мероприятий и купирования анафилактической реакции. После введения иммуноглобулина пациент должен находиться под медицинским наблюдением в течение 30 мин.

Введение иммуноглобулина регистрируют в установленных учетных формах с указанием номера серии, даты выпуска, срока годности, предприятия-изготовителя, даты введения, дозы, характера реакции на введение.

Литература

1. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis*. 1995 4: 992-1000.
2. Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, et al. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol*. 1979 3: 237 – 41.
3. Stevens CE, Toy PT, Tong MJ, et al. Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States: prevention by passive – active immunization. *JAMA*. 1985 253(12): 1740 – 5.
4. Ott JJ, Stevens GA, Wiersma ST. The risk of perinatal hepatitis B virus transmission: hepatitis B e antigen (HBeAg) prevalence estimates for all world regions. *BMC Infectious Diseases* 2012 Jun;12:131.
5. Fawaz KA, Grady GF, Kaplan MM et al. Repetitive maternal-fetal transmission of fatal hepatitis B. *N Engl J Med*. 1975 Dec 25;293(26):1357-9.
6. Shiraki K, Yoshihara N, Sakurai M et al. Acute hepatitis B in infants born to carrier mothers with the antibody to hepatitis B e antigen. *J Pediatr*. 1980 Nov;97(5):768 – 770.
7. Chen HL, Chang CJ, Kong MS et al. Pediatric fulminant hepatic failure in children in endemic area of hepatitis B virus infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology*. 2004 Jan;39(1):58-63.
8. Chang MH, Lee CY, Chen DS et al. Fulminant hepatitis in children in Taiwan: the important role of hepatitis B virus. *J Pediatr*. 1987 111: 34 – 9;
9. Liu Y, Kuang J, Zhang R et al. Analysis about clinical data of intrauterine infection of hepatitis B virus. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2002 Aug;37(8):465-8.
10. Zhang SL, Yue YF, Bai GQ et al. Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*. 2004 Feb 1;10(3):437-8.
11. Bai H, Zhang L, Ma L et al. Relationship of hepatitis B virus infection of placental barrier and hepatitis B virus intrauterine transmission mechanism. *World J Gastroenterol*. 2007 Jul;13(26):3625-30.
12. Lin HH, Lee TY, Chen DS et al. Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus. *J Pediatr*. 1987 Dec;111(6 Pt 1):877-81.
13. Towers CV, Chinn DH, Asrat T et al. Intraamniotic bleeding following transabdominal amniocentesis. *J Matern Fetal Med*. 1993; 2: 133-7.
14. 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 Feb;19(2):e18-25.
15. 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 May;10(5):452-9.
16. Shi Z, Yang Y, Ma L et al. Lamivudine in late pregnancy to interrupt in utero transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2010 Jul;116(1):147-59.
17. Bzowej NH. Hepatitis B Therapy in pregnancy. *Curr Hepat Rep*. 2010 Nov;9(4):197-204.
18. Han L, Zhang HW, Xie JX et al. A meta-analysis of lamivudine for interruption of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *World J Gastroenterol*. 2011 Oct 14;17(38):4321-33.
19. Xu WM, Cui YT, Wang L, 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.
20. 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.
21. Tran TT. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options. *Cleve Clin J Med*. 2009 May;76 Suppl 3:S25-9.
22. Hu Y, Chen J, Wen J et al. Effect of elective cesarean section on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013 May 24;13:119.
23. Pan CQ, Zou HB, Chen Y et al. Cesarean Section Reduces Perinatal Transmission of Hepatitis B Virus Infection From Hepatitis B Surface Antigen-Positive Women to Their Infants. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Oct;11(10):1349-55.
24. Wong VC, Lee AK, Ip HM. Transmission of hepatitis B antigens from symptom free carrier mothers to the fetus and the infant. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980 Nov;87(11):958-65.
25. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ et al. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol*. 2002 Jun;99(6):1049-52.
26. Wang JS, Zhu QR, Wang XH. Breastfeeding does not pose any additional risk of immunoprophylaxis failure on infants of HBV carrier mothers. *Int J Clin Pract*. 2003 Mar;57(2):100-2.
27. Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE et al. A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. *MMWR*. 2005 Dec; 54(RR16);1-23.
28. Scheiermann N, Kuwert EK. Uptake and elimination of hepatitis B immunoglobulins after intramuscular application in man. *Developments in Biological Standardization* 1983, 54:347-355
29. Lee C, Gong Y, Brok J et al. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2006 Feb 11;332(7537):328-36.
30. Junqueira A.L.N., Tavares V.R., Martins R.M.B. et al. Presence of maternal anti-HBs does not influence hepatitis B vaccine response in Brazilian neonates. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*. 2011; 106(1): 113 – 116.

Автор:

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