

ХРОНИЧЕСКАЯ НВУ-ИНФЕКЦИЯ У БЕРЕМЕННЫХ: ТАКТИКА НАЗНАЧЕНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ

Богомолов П.О.¹, Мациевич М.В.¹, Воронкова Н.В.¹, Кузьмина О.С.¹, Буеверов А.О.^{1,2}

1 – ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (МОНКИ); 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, Российская Федерация

2 – Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; 105043, г. Москва, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Российская Федерация

Богомолов Павел Олегович – заместитель главного врача МОНКИ по клинико-диагностической работе, руководитель Московского областного гепатологического центра, кандидат медицинских наук.

Мациевич Мария Владиславовна – научный сотрудник отделения гастроэнтерологии и гепатологии МОНКИ, кандидат медицинских наук.

Коккина Ксения Юрьевна – врач-гастроэнтеролог гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела МОНКИ.

Воронкова Наталья Васильевна – врач-инфекционист гепатологического отделения консультативно-диагностического отдела МОНКИ, кандидат медицинских наук.

Кузьмина Ольга Сергеевна – заведующая гепатологическим отделением консультативно-диагностического отдела МОНКИ, кандидат медицинских наук.

Буеверов Алексей Олегович – профессор кафедры медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела инновационной терапии научно-исследовательского центра Первого МГМУ имени И.М. Сеченова, главный консультант консультативно-диагностического отдела МОНКИ, доктор медицинских наук.

Резюме: лечения хронического гепатита В (ХГВ) во время беременности является крайне сложной задачей. Несмотря на проводимую иммунопрофилактику, значительная доля детей, рожденных от матерей с высокой вирусемией, оказываются инфицированными вирусом

гепатита В. Накопленные данные позволяют предположить, что противовирусная терапия в третьем триместре беременности является эффективным вмешательством при неудачной иммунопрофилактике. Для минимизации воздействия на плод аналогов нуклеози(ти)тов, противовирусная терапия во время беременности должна назначаться матерям с высоким риском прогрессирования заболевания и/или декомпенсации HBV-инфекции. Полученные данные по безопасности свидетельствуют о том, что телбивудин и тенофовир могут использоваться во время беременности. В то же время проведение противовирусной терапии требует тщательной оценки рисков и пользы.

Ключевые слова: хронический гепатит В, беременность, HBeAg, аналоги нуклеози(ти)дов, противовирусная терапия, иммунопрофилактика, влияние на плод.

Для корреспонденции:

Мациевич Мария Владиславовна, почтовый адрес: 127349 г. Москва, Алтуфьевское шоссе, д.92, кв.347, macievich@gmail.com, тел. 8-925-100-51-22.

Мировая статистика на сегодняшний день насчитывает порядка 2 млрд. человек с хронической HBV-инфекцией, причем 350 млн. из них страдают хроническим гепатит В (ХГВ), а большинство являются бессимптомными носителями австралийского антигена (HBsAg) [1]. До 50% всех новых случаев заражения вирусом гепатита В обусловлено вертикальными путем инфицирования [6]. 75% лиц с HBV-инфекцией проживают в Азиатско-Тихоокеанском регионе, эндемичном по ее распространению [2, 3]. В России инфекция, вызванная вирусом гепатита В встречается у 2%-7% населения [1]. Кроме того, продолжающаяся иммиграция населения из географических зон с высоким риском инфицирования в районы с низким риском дополнительно увеличивает распространенность HBV-инфекции.

Беременность является гормон-индуцированным иммунотолерантным состоянием, ассоциированным с высоким уровнем кортикостероидных гормонов с модуляцией цитокинов в качестве иммунного ответа. Исследования показали [4, 5], что, несмотря на отсутствие

нарастания вирусной нагрузки во время беременности, аланинаминотрансфераза (АЛТ) имеет тенденцию к увеличению на поздних сроках беременности и в послеродовом периоде. Таким образом, резкое снижение уровня кортикостероидов после родов может создать благоприятные условия для активации HBV-инфекции [6-8]. Незначительное повышение уровня трансаминаз – довольно редкое явление, обычно не сказывающееся на течении HBV-инфекции в процессе беременности, однако, увеличение цитолиза более чем в 5 раз от исходного уровня и более чем в 10 раз от верхней границы нормы может наступить в первые несколько месяцев постнатального периода [7, 8]. По некоторым наблюдениям, постнатальное увеличение цитолиза может способствовать HBeAg-сероконверсии в 12-17% случаев [6].

Реализация универсальной программы скрининга беременных и пассивно-активная иммунопрофилактика новорожденных позволила сократить передачу HBV-инфекции на 5-10%. Тем не менее, до 30% детей, рожденных от матерей с высокой вирусемией оказываются резистентными к проводимой иммунопрофилактике [9]. Недавние исследования показали, что сывороточный уровень материнской HBV DNA является независимым фактором риска неудачной иммунопрофилактики [10-12]. Кроме того, существовали предположения о том, что HBeAg – позитивный хронический гепатит В у матери является предиктором инфицирования плода [11], однако этот вывод не был подтвержден более поздними исследованиями [10, 12].

Результаты недавно проведенного крупномасштабного исследования, включающего 1043 наблюдения, показали, что существует линейная корреляция между неудачной иммунопрофилактикой и уровнем материнской HBV DNA [12]. Выводом данной работы оказалось увеличение случаев неэффективных профилактических мероприятий по мере увеличения случаев высокой вирусемии у матери более $6 \log_{10}$ коп/мл. В недавно опубликованном консенсусе экспертов Первого международного симпозиума по гепатиту В у определенных групп населения [13] было рекомендовано применение противовирусных препаратов для профилактики передачи HBV-инфекции от матери плоду при уровне HBV DNA более $6 \log_{10}$ коп/мл ($>200\ 000$ МЕ/мл) в третьем триместре беременности.

Опасения использования противовирусной терапии во время беременности

По статистике, у большинства беременных с высокой вирусемией выявляется хорошо компенсированный хронический гепатит В. В соответствии с существующими стандартами терапии, пациенты в фазе иммунной толерантности должны подвергаться мониторингу без какого-либо лечения [14, 15]. Тем не менее, в третьем триместре беременности и, возможно, на более ранних сроках, противовирусная терапия назначается как для профилактики ее передачи от матери плоду, так и для исключения ее активации в антенатальном периоде [13, 14]. Подобные заключения сделаны на основании многочисленных исследований по оценке эффективности противовирусной терапии во время беременности, применяемой для профилактики трансмиссии HBV-инфекции.

Проблемы безопасности противовирусных препаратов и их воздействий на развитие плода

Наиболее критической стадией развитие эмбриона является первый триместр беременности – период органогенеза с 4 по 14 недели беременности. При этом воздействие тератогенных препаратов может привести к врожденным дефектам развития. В 1979 году в США организация FDA реализовала требования к маркировке каждого лекарственного препарата, отнеся его к одной из пяти категорий, основанных на данных о безопасности при применении во время беременности (Табл. 1). Все противовирусные препараты для лечения HBV-инфекции относятся к категории С, за исключением тенофовира и телбивудина, которым присвоена категория В. Эта система может существенно упростить сложности, связанные с оценкой риска воздействия химического вещества на плод при его использовании для лечения заболеваний матери во время беременности.

Таблица 1

Категории токсичности препаратов противовирусной терапии, принимаемых во время беременности (FDA)

Категория	Заключение FDA	Препараты противовирус
------------------	-----------------------	-----------------------------------

		ной терапии
А	Результаты контролируемых исследований не подтвердили никаких рисков для плода в первом триместре беременности, И нет доказательств возникновения рисков в последующих триместрах.	
В	Результаты изучения потомства исследуемых животных не подтвердили вероятность возникновения каких-либо рисков для плода, И результаты контролируемых исследований на беременных женщинах или животных не показали какие-либо побочные эффекты, И контролируемые исследования на беременных женщинах не смогли продемонстрировать риски для плода в любом триместре беременности.	телбивудин тенофовир
С	Результаты изучения потомства исследуемых животных показали отрицательное воздействие на плод, И отсутствуют какие-либо контролируемые исследования на людях, И потенциальная польза от приема препарат у беременных превышает потенциальные риски.	ламивудин энтекавир адефовир
Д	Имеются доказательства по результатам контролируемых и постмаркетинговых исследований об определенном отрицательном воздействии на плод, НО потенциальная польза от приема препарат у беременных может превышать потенциальные риски.	
Х	Результаты контролируемых и постмаркетинговых исследований на животных и/или людях продемонстрировали аномалии развития плода, И риски, связанные с приемом препарата у беременных женщин абсолютно превышают потенциальную пользу.	интерферон

Основанная в 1989 году, Целевая Группа по использованию Анतिретровирусных Препаратов у Беременных, провела оценку безопасности и тератогенных эффектов препаратов, используемых для лечения ВИЧ-инфекции [16]. Данные исследований подтверждают, что доля врожденных дефектов, связанных с приемом ламивудина и тенофовира во время беременности была сопоставима с таковой в общей популяции (Табл. 2). Ограничениями изучения воздействий антиретровирусных препаратов являются отсутствующие данные долгосрочного наблюдения за рожденными детьми. Кроме того, не существует каких-либо

сведений о проценте невынашивания беременности и случаях рождения детей с задержкой развития, которые, возможно, появятся позже.

Таблица 2

Зарегистрированные сведения о токсичности противовирусных препаратов, принимаемых во время беременности [16].

Препараты противовирусной терапии	Категория токсичности FDA	Количество врожденных дефектов в 1-ом триместре/общее количество живорожденных (%)	Количество врожденных дефектов во 2-ом и 3-ем триместре /общее количество живорожденных (%)
ламивудин	C	127/4088 (3,1%)	186/6635 (2,8%)
тенофовир	B	31/1370 (2,3%)	18/782 (2,3%)
телбивудин	B	0/9	0/9
энтекавир	C	1/42	0/2
адефовир	C	0/48	0/0
ПЕГ-ИФН	X	неизвестно	неизвестно

Среди беременных с ХГВ, включенных в проспективные исследования, аномалии развития плода были крайне редкими случаями. Упоминается об 1 ребенке из 89 с дефектом межжелудочковой перегородки, аномалией Эпштейна и пневмотораксом, родившемся от матери, получающей во время беременности ламивудин [9]. Похожие результаты показали исследования по оценке безопасности телбивудина [12,17, 18]. Также были получены сравнительные данные по безопасности использования телбивудина и ламивудина 700 случаев беременности в сравнении с отсутствием противовирусного лечения [19]. Оказалось, что лишь 0,97% детей родились с врожденными дефектами в группе лечения по сравнению с 1,7% случаев в группе контроля ($p>0,05$). Стоит отметить, что во всех вышеперечисленных исследованиях период наблюдения за здоровьем рожденных детей составил в среднем 52 недели [9, 17-19], однако, данные долгосрочной безопасности остаются неизвестными. Другие неблагоприятные последствия, зарегистрированные при использовании аналогов

нуклеози(ти)дов во время беременности включают молочно-кислый ацидоз и острую жировую дистрофию печени. Достаточно редко молочно-кислый ацидоз, являясь серьезным и потенциально смертельным осложнением, что приводит к гибели плода. О развитии фатального лактоацидоза сообщалось только у грудных детей, чьи матери принимали во время беременности антиретровирусные препараты. Подобных случаев не было отмечено у младенцев, рожденных матерями с хроническим гепатитом В, принимающими противовирусную терапию [20, 21].

На основании данных недавнего исследования Медицинского Исследовательского Совета клинических испытаний Объединенного Королевства, использование тенофовира во время беременности не увеличивает риск развития патологии почек, врожденных дефектов развития или задержки роста детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей [22]. Среди 226 живорожденных, не отмечалось увеличения доли младенцев, умерших вскоре после рождения (3%), а также детей с врожденными дефектами (3%). Все младенцы были ВИЧ-негативны с нормальным ростом, функцией почек и без переломов костей в возрасте до 4 лет.

Назначение противовирусной терапии для уменьшения случаев неудачной иммунопрофилактики

Как было сказано выше, иммунопрофилактика является недостаточно эффективным вмешательством при высокой виремии материнской HBV DNA ($> 6_{\log_{10}}$ коп/мл или 200000 МЕ/мл) [12, 17, 19, 23]. Тем не менее, появляется все большее число доказательств с пользой уменьшения риска передачи инфекции путем снижения материнской виремии в перинатальном периоде при использовании ламивудина, телбивудина или тенофовира в третьем триместре беременности [9, 17, 19, 23, 24]. По применению остальных аналогов нуклеози(ти)дов во время беременности существуют весьма ограниченные сведения.

Лечение телбивудином

Оценка результатов исследований эффективности телбивудина в дозе 600 мг в сутки в качестве предотвращения передачи HBV-инфекции от матери плоду, показала отсутствие

случаев рождения HBsAg – позитивных детей [17]. Терапия проводилась с 20 по 32 недели беременности у женщин с HBV DNA более $7_{\log_{10}}$ коп/мл, при этом всем рожденным детям была проведена соответствующая иммунопрофилактика. В сравнении с отсутствием противовирусного лечения, 8% младенцев были HBsAg-позитивными с положительной HBV DNA. Не было выявлено никаких различий при оценке развития плода и в оценке состояния новорожденного по шкале Апгар.

Лечение тенофовиром

Точкой приложения тенофовира является ВИЧ-инфекция, а также сочетание ВИЧ и HBV-инфекции, таким образом, на сегодняшний день накоплено недостаточно данных о применении тенофовира в качестве монотерапии HBV-инфекции во время беременности. Терапия тенофовиром в дозе 300 мг/сут была проведена HBsAg-позитивным женщинам с HBV DNA более $7_{\log_{10}}$ коп/мл в третьем триместре беременности [24]. Все рожденные дети получали специфический иммуноглобулин и трехкратную вакцинацию. Кроме того, отмечено значительное снижение сывороточной концентрации HBV DNA во время родов по сравнению с исходным значением. Все дети оказались HBsAg-негативными. Также, ни у одного ребенка не было выявлено перинатальных и постнатальных осложнений, а также врожденных дефектов.

Проблемы развитие резистентности

Накопленные данные по оценке развития резистентности ламивудина и телбивудина при лечении беременных, ранее не получающих противовирусной терапии, свидетельствуют о крайне редких случаях развития устойчивости из-за малой продолжительности терапии (8-12 недель) в третьем триместре беременности [9, 17, 19, 24]. Для лечения пациентов при наличии соответствующих показаний, рекомендовано использование тенофовира в связи с его благоприятным профилем безопасности и потенциально высокой активностью в подавлении вирусной репликации. Европейской Ассоциацией по изучению печени и Американской Ассоциацией по изучению заболеваний печени [14, 15] терапия тенофовиром считается первой линией. Кроме того, смена противовирусного препарата на тенофовир

является наиболее эффективной тактикой терапии беременных с уже развившейся резистентностью к аналогам нуклеозидов [9].

Цирроз печени и беременность

Матери с исходным циррозом печени HBV-этиологии имеют высокий риск перинатальных осложнений. По оценке наблюдений зарубежных исследователей в период с 1993 по 2005 гг. [25], риск развития печеночной недостаточности во время беременности у женщин с циррозом печени составляет в среднем 15%. Материнская смертность и перинатальная гибель плода в подобных случаях составляет 1,8% и 5,2% соответственно. Подобные данные являются веским основанием более раннего назначения противовирусной терапии во время беременности или продолжения уже начатого до наступления беременности лечения. Подобная тактика сопряжена с более частыми случаями недоношенности и отставания роста детей. Однако, риски осложнений, такие как гестационная гипертония, отслойка плаценты, кровотечения во время родов являются существенными факторами материнской смертности. Препаратом выбора в данном случае является тенофовир.

Иммунотолерантный гепатит и беременность

Показаниями к назначению противовирусной терапии у пациенток в фазе иммунной толерантности ХГВ являются: уровень материнской HBV DNA более $6_{\log_{10}}$ коп/мл в конце второго триместра беременности, рождение ребенка с предшествующей неэффективной иммунопрофилактикой, предшествующие преждевременные роды. В качестве монотерапии может быть назначен ламивудин, телбивудин или тенофовир. Лечение может быть прекращено на 4 неделе послеродового периода или раньше при необходимости грудного вскармливания. Кроме того, необходим тщательный контроль уровня трансаминаз каждые 4-6 недель послеродового периода на протяжении как минимум 12 недель после окончания приема противовирусной терапии для исключения перехода заболевания в иммуноактивную фазу.

Противовирусная терапия и грудное вскармливание

Несмотря на то, что HBsAg был обнаружен в грудном молоке, грудное вскармливание не увеличивает риск передачи HBV-инфекции по сравнению с искусственным. Исследования, проведенные с этой целью, не показали связи между естественным вскармливанием младенцев HBV-позитивными матерями и развитием у них хронического гепатита В [26, 27]. Таким образом, новорожденные, которым введен иммуноглобулин и проведен первый этап вакцинации от гепатита В, могут находиться на естественном вскармливании [14,15]. В случае продолжения противовирусной терапии в послеродовом периоде, грудное вскармливание не рекомендовано из-за отсутствия полноценных сведений по безопасности принимаемых препаратов на рост и развитие новорожденного. По некоторым данным [28], грудное молоко, содержащее более низкие концентрации тенофовира по сравнению с сывороткой матери, принимающей этот препарат, теоретически минимизирует биологическое воздействие химического вещества на организм младенца в сравнении с антенатальным развитием.

Заключение

Противовирусная терапия у беременных остается сложной задачей и требует индивидуальной и детальной оценки рисков лекарственного воздействия на плод в сопоставлении с преимуществами лечения. К подобным преимуществам терапии можно отнести существенное снижение случаев передачи HBV-инфекции от матери плоду у пациенток с высокой вирусемией и терапевтический контроль хронического гепатита В в качестве профилактики прогрессирования фиброза/цирроза печени. Наконец, использование противовирусной терапии в сочетании с иммунопрофилактикой рожденных детей представляется наиболее оптимальным для реализации в качестве универсальной программы, так как успех такого вмешательства может внести значительный вклад в достижение конечной цели - глобальной ликвидации HBV-инфекции.

Список литературы

1. World Health Organisation. Hepatitis B. [Accessed 28 November 2014] Available from: <http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsrlyo20022/en/index1.htm>
2. Ozaras R, Inanc Balkan I, Yemisen M, Tabak F. Epidemiology of HBV subgenotypes D. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015 Feb;39(1):28-37.
3. Bissinger AL, Fehrle C, Werner CR, Lauer UM, Malek NP, Berg CP. Epidemiology and Genotyping of Patients with Chronic Hepatitis B: Genotype Shifting Observed in Patients from Central Europe. *Pol J Microbiol*. 2015;64(1):15-21.
4. Söderström A, Norkrans G, Lindh M. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and postpartum: aspects on vertical transmission. *Scand J Infect Dis* 2003;35(11-12):814–819.
5. Tan HH, Lui HF, Chow WC. Chronic hepatitis B virus (HBV) infection in pregnancy. *Hepatol Int* 2008;2(3):370–375.
6. Lin HH, Wu WY, Kao JH, Chen DS. Hepatitis B post-partum e antigen clearance in hepatitis B carrier mothers: Correlation with viral characteristics. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21(3):605–609.
7. ter Borg MJ, Leemans WF, de Man RA, Janssen HL. Exacerbation of chronic hepatitis B infection after delivery. *J Viral Hepat* 2008; 15(1):37–41.
8. Yang YB, Li XM, Shi ZJ, Ma L. Pregnant woman with fulminant hepatic failure caused by hepatitis B virus infection: a case report. *World J Gastroenterol* 2004;10(15):2305–2306.
9. 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(2):94–103.
10. Wiseman E, Fraser MA, Holden S, et al. Perinatal transmission of hepatitis B virus: an Australian experience. *Med J Aust* 2009;190 (9):489–492.
11. Xu DZ, Yan YP, Choi BC, et al. Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. *J Med Virol* 2002;67(1):20–26.

12. Burk RD, Hwang LY, Ho GY, Shafritz DA, Beasley RP. Outcome of perinatal hepatitis B virus exposure is dependent on maternal virus load. *J Infect Dis* 1994;170(6):1418–1423.
13. 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;10(5):452–459.
14. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57(1):167–185. Alimenti A, Burdge DR, Ogilvie GS, Money DM, Forbes JC. Lactic acidemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants exposed to perinatal antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(9):782–789.
15. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50(3):661–662.
16. Antiviral Pregnancy Registry (APR). Antiviral Pregnancy Registry Interim Report 1, January 1989 through 31 January 2012. Available at: <http://APRegistry.com> 2012. Accessed November 1, 2012.
17. 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(6):1215–1221.
18. Pan CQ, Han GR, Jiang HX, et al. Telbivudine prevents vertical transmission from HBeAg-positive women with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10(5):520–526.
19. Pan C, Zhang H, Pang Q, et al. Real world data on the efficacy and safety of telbivudine or lamivudine use in late pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus to the infants. *Hepatology* 2012;56(S1):368A.
20. Alimenti A, Burdge DR, Ogilvie GS, Money DM, Forbes JC. Lactic acidemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants exposed to perinatal antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(9):782–789.
21. Shah I. Lactic acidosis in HIV-exposed infants with perinatal exposure to antiretroviral therapy. *Ann Trop Paediatr* 2009;29 (4):257–261.

22. Gibb DM, Kizito H, Russell EC, et al; DART trial team. Pregnancy and infant outcomes among HIV-infected women taking long-term ARTwithandwithout tenofovir in the DART trial. *PLoS Med* 2012;9 (5):e1001217.
23. Han GR, Jiang XH, Zhao W, et al. Lamivudine use in the 2nd or 3rd trimester of pregnancy has similar efficacy in preventing vertical transmission of chronic hepatitis B in highly viremic mothers. *Hepatology* 2011;54(S4):479A.
24. Pan CQ, Mi LJ, Bunchorntavakul C, et al. 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(9):2423–2429.
25. Shaheen AA, Myers RP. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study. *Liver Int* 2010;30(2): 275–283.
26. Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC. Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975;2(7938):740–741.
27. Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ, Alexander JM, Sercely B, Wendel GD. Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol* 2002;99(6):1049–1052.
28. Van Rompay KK, Hamilton M, Kearney B, Bischofberger N. Pharmacokinetics of tenofovir in breast milk of lactating rhesus macaques. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49(5): 2093–2094.