

УДК 616.36-002+616.98

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

^{1,2}М.А.Белопольская, ³В.Ю.Аврутин, ⁴Ю.В.Останкова, ¹М.И.Дмитриева, ⁵Е.А.Рукояткина,
^{2,6}А.В.Дмитриев, ^{4,7}О.В.Калинина

¹СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П.Боткина», Санкт-Петербург, Россия

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

³Институт теории систем автоматического управления, Штутгарт, Германия

⁴ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Санкт-Петербург, Россия

⁵СПб ГУЗ «Родильный дом № 16», Санкт-Петербург, Россия

⁶Санкт-Петербургский государственный университет, Россия

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

© Коллектив авторов, 2017 г.

Цель исследования: проанализировать распространенность гепатита В в Европе, России и Санкт-Петербурге, оценить современные эпидемические тенденции хронического гепатита В у беременных женщин и циркуляцию различных генетических вариантов HBV. Материалы и методы. В работе проанализированы показатели частоты обнаружения HBsAg. Проанализированы данные о частоте обнаружения HBsAg у беременных в Санкт-Петербурге. Для изучения гетерогенности HBV исследованы образцы плазмы крови, полученные от 13 беременных женщин с хроническим вирусным гепатитом. ДНК HBV выделяли из плазмы крови с использованием коммерческого набора «АмплиПрайм Рибо-преп» в соответствии с протоколом фирмы-изготовителя. Результаты и обсуждение. Частота обнаружения HBsAg у беременных в Санкт-Петербурге в 2011–2015 годах была выше показателя болезненности в возрастной группе 18–39 лет общей популяции. Исследование выявило циркуляцию 4 субгенотипов: A2, D1, D2, D3 и одной рекомбинантной формы A/D. Заключение. Несмотря на некоторые положительные тенденции, эпидемическая ситуация с гепатитом В у беременных в Санкт-Петербурге продолжает оставаться напряженной. Существенные различия в клинической картине, ответе на противовирусную терапию, риске вертикальной передачи при инфицировании различными генотипами обуславливают необходимость более широкого определения генотипа HBV.

Ключевые слова: гепатит В, HBsAg, беременные, эпидемическая ситуация, генотип HBV, субтип HBV.

PREVALENCE AND GENETIC VARIANTS OF VIRUS HEPATITIS B IN PREGNANT WOMEN

^{1,2}M.A.Belopolskaya, ³V.Yu.Avrutin, ⁴Yu.V.Ostankova, ¹M.I.Dmitrieva, ⁵E.A.Rukoiatkina, ^{2,6}A.V.Dmitriev,
^{4,7}O.V.Kalinina

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

²Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

³Institute for Systems Theory, University of Stuttgart, Germany

⁴Saint-Petersburg Pasteur Institute, Russia

⁵16-th maternity hospital, Saint-Petersburg, Russia

⁶Saint-Petersburg State University, Russia

⁷Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Objective: to analyze the prevalence of hepatitis B in Europe, Russia and St. Petersburg, to assess the current epidemic trends of chronic hepatitis B in pregnant women in St. Petersburg and to determine the genetic variants of HBV circulating among them. Materials and methods. In this paper, we analyzed the rates of detection of HBsAg in Europe, Russia and St. Petersburg. Additionally, the HBsAg detection frequency in pregnant women in St. Petersburg was analyzed. Moreover, to study the heterogeneity of HBV in pregnant women with chronic hepatitis B in SPb, plasma samples from 13 patients were examined. HBV DNA was isolated from the blood plasma using the commercial kit AmpliPrime Ribo-Prep following the manufacturer's protocol. Results and discussion. The incidence of HBsAg detection in pregnant women in St. Petersburg was higher than the mor-

bidity rate in the 18–39 age group in the general population. The study revealed the circulation of 4 subgenotypes: A2, D1, D2, D3 and one recombinant form of A/D. Conclusion. Despite some positive trends, the epidemic situation with hepatitis B in pregnant women in St. Petersburg remains serious. Since there are significant differences between HBV genotypes with respect to clinical features, to the response to antiviral therapy, as well as regarding the risk of a vertical transmission, it is advisable to determine the HBV genotype in broader groups of patients.

Key words: Hepatitis B, HBsAg, pregnant women, epidemic situation, genotype HBV, subtype HBV.

DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2017-9-4-55-64>

Введение. Гепатит В (ГВ), вызываемый ДНК-содержащим вирусом гепатита В (HBV), является одним из самых распространенных гепатитов в мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более двух миллиардов людей имеют маркеры перенесенной или текущей HBV-инфекции. Ежегодно более 887 000 человек умирают от осложнений хронического гепатита В (ХГВ), включающих цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному. Введение в прививочные календари многих стран вакцинации от ГВ привело к тому, что к настоящему времени резко снизилось количество стран с высоким уровнем инфицированности населения, а количество больных с ХГВ сократилось с 350 до 257 миллионов человек [1]. Исключение составляют большинство стран Западной Африки и Юго-Восточной Азии, где массовая вакцинация еще не проводится. В этих странах маркеры HBV-инфекции выявляются у 70–90% населения [1].

В развитие глобальной эпидемии ГВ в XX веке внесли вклад как естественные, так и искусственные пути передачи возбудителя. Введение обязательного скрининга донорской крови на маркеры вирусных гепатитов, а также разработка и внедрение мер профилактики передачи гемоконтактных гепатитов при проведении различных медицинских манипуляций привели к значительному уменьшению роли искусственных путей передачи в распространение ГВ. В то же время естественные пути передачи, в первую очередь перинатальный путь, продолжают играть важную роль. До введения массовой вакцинации новорожденных в регионах с высокой частотой инфицированности населения более половины больных ХГВ инфицировались перинатальным путем или в раннем детском возрасте [2, 3].

В связи со значительным риском передачи ГВ в большинстве развитых стран принята программа обязательного обследования беременных на наличие HBsAg. Согласно клиническим рекомендациям Европейской Ассоциации по изучению заболеваний печени (EASL) и Российского общества по изучению

печени (РОПИП), профилактика вертикальной передачи ГВ включает в себя вакцинацию новорожденных против ГВ и введение новорожденным специфического иммуноглобулина в первые 12 часов после рождения [4, 5]. В последние годы доказана эффективность и целесообразность назначения в третьем триместре беременности противовирусной терапии женщинам, имеющим высокую вирусную нагрузку [6, 7]. В сентябре 2015 года Генеральная Ассамблея Организации Объединенных Наций приняла «Повестку дня в области устойчивого развития до 2030 г.», в которой сформулирована цель элиминации вирусного гепатита как угрозы здоровью населения к 2030 году [8] и определены целевые показатели по охвату вакцинацией против ГВ (табл. 1). По состоянию на конец 2014 года в 184 государствах трехкратную вакцинацию от ГВ получили 82% детей, при этом вакцинацию при рождении как предупреждение вертикальной передачи ГВ получили всего 38% от общего числа новорожденных в мире. К 2030 году оба эти показателя должны достичь как минимум 90% (см. табл. 1). Пока только 96 государств внедрили вакцинацию против ГВ в первые 12 часов после рождения [9], тогда как именно при перинатальном инфицировании риск развития ХГВ превышает 90%.

Для достижения поставленных целей и разработки соответствующих мероприятий необходима оценка в каждом регионе эпидемической ситуации, одним из показателей которой является заболеваемость. В случае ГВ показатель заболеваемости — это количество впервые выявленных случаев ГВ в год на 100 000 населения, что отражает не инфицированность населения в целом, а ежегодный прирост количества больных острым и хроническим гепатитом. В связи с резким снижением заболеваемости острым гепатитом В (ОГВ) его вклад в суммарный показатель заболеваемости ГВ в последнее время существенно уменьшился [9].

Развитие молекулярной биологии привело к тому, что была выявлена генетическая неоднородность

Таблица 1

Целевые показатели ВОЗ по охвату вакцинацией против ГВ до 2030 года [9]

Целевые показатели по охвату	2015 г.	2020 г.	2030 г.
Вакцинация против вируса ГВ: охват вакцинацией в детском возрасте (охват третьей дозой вакцинации), %	82,0	90,0	90,0
Предупреждение передачи вируса ГВ от матери ребенку: охват дозой вакцины против вируса ГВ при рождении или иные формы предупреждения передачи инфекции от матери ребенку, %	38,0	50,0	90,0

HBV. Варианты вируса, имеющие в структуре генома более 8% отличий нуклеотидных последовательностей, называются генотипами. В настоящее время различают 8 основных генотипов HBV, обозначаемых буквами от А до J [10]. Некоторые генотипы (А–D и F) подразделяются на отдельные субгенотипы [10]. Отличия геномных последовательностей между отдельными субгенотипами составляют от 4 до 8%. Структура HBsAg также неоднородна. Соответственно различиям в структуре HBsAg в настоящее время выделяют 9 антигенных субтипов: ауw1, ауw2, ауw3, ауw4, ауr, адw2, адw4, адrq+, адrq-. Генотипы HBV могут включать в себя вирусы, представленные различными субтипами, и наоборот [10].

В Европе наиболее часто встречаются генотипы А и D, в то время как генотипы В и С более распространены в Азии [10]. На территории Санкт-Петербурга и Ленинградской области чаще других встречается генотип D — 81%, доля генотипа А составляет 16,4%, а доля микст-инфекции D+А составляет 2,7%, кроме того, регистрируются единичные изоляты генотипа С [11].

Показано, что при заражении генотипами А и D частота хронизации выше, чем при заражении другими генотипами [12]. У пациентов, инфицированных генотипами С и D, частота спонтанной сероконверсии HBeAg ниже, чем у пациентов, инфицированных генотипами А и В [12]. Считается, что генотипы С и D приводят к более тяжелому поражению печени, способствуют более быстрому прогрессированию цирроза и более частому развитию гепатоцеллюлярной карциномы [12]. Кроме того, генотип может быть фактором, связанным с уровнем вирусной нагрузки и риском вертикальной передачи [13].

Цель исследования: проанализировать распространенность гепатита В в Европе, России и Санкт-Петербурге, оценить современные эпидемические тенденции хронического гепатита В у беременных в Санкт-Петербурге и циркуляцию различных генетических вариантов HBV.

Материалы и методы. В работе проанализированы показатели частоты обнаружения HBsAg в европейских странах из ежегодно обновляемой базы дан-

ных GIDEON (Global Infectious Disease and Epidemiology Network), созданной в 1992 году и содержащей информацию о показателях заболеваемости в течение длительного времени [14, 15]. Анализ показателей, содержащихся в GIDEON, позволяет ретроспективно оценить тенденции развития эпидемического процесса различных инфекционных нозологий за достаточно большой промежуток времени. Для оценки распространенности ГВ у беременных в Санкт-Петербурге проанализированы данные о частоте обнаружения HBsAg у беременных, вставших на учет в женских консультациях в первом триместре беременности. Для оценки болезненности ХГВ в возрастной группе 18–39 лет использовались ежегодно обновляемые данные кабинетов инфекционных заболеваний поликлиник города.

Для изучения гетерогенности HBV исследованы образцы плазмы крови, полученные от 13 беременных женщин с ХГВ в возрасте от 22 до 36 лет, наблюдавшихся в поликлинике СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П.Боткина» (КИБ им. С.П.Боткина) в 2014 году. Критериями исключения были коинфекция гепатитами С и D, коинфекция ВИЧ, тяжелая сопутствующая патология, а также противовирусная терапия в пределах 6 месяцев до беременности. Все образцы плазмы крови были получены для научного исследования под кодовыми наименованиями. Исследование проводилось, согласно Хельсинской декларации и было одобрено этическим комитетом КИБ им. С.П.Боткина (протокол № 79). ДНК HBV выделяли из 100 мкл образца плазмы крови с использованием коммерческого набора «АмплиПрайм Рибо-преп» (ФБУН ЦНИИЭ, Россия) в соответствии с протоколом фирмы-изготовителя. ДНК-фрагменты, включавшие Pre-S/S-область генома, амплифицировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с типоспецифическими праймерами. Полученные в результате ПЦР продукты очищали с использованием коммерческого набора реагентов AxyPrep PCR Clean-up Kit (Axygen, Biosciences), библиотеку готовили с использованием набора Nextera XT DNA Sample Prep Kit (Illumina, США),

Nextera XT Index Kit (Illumina, США) согласно инструкции производителя. Секвенирование проводили на секвенаторе MiSeq (Illumina, США) с использованием набора реагентов MiSeq Reagent Kit v. 2 (500 cycles) (Illumina, США). Сборку и анализ нуклеотидных последовательностей осуществляли с помощью пакетов Genomics Workbench v. 8.0 (CLCBio, США), Mega v. 6.0 (Tamura, Stecher, Peterson, Filipski and Kumar, 2013). Филогенетический анализ выполняли методом Maximum-Likelihood в программе Mega v. 6.0. Для генотипирования изолятов HBV, полученных от беременных, была сформирована выборка международных референсных нуклеотидных последовательностей изолятов HBV, опубликованных в международной базе данных GenBank [16].

Для сравнения групп пациенток, инфицированных различными генотипами HBV, использовался критерий Фишера для малых выборок.

Результаты и их обсуждение. Мы проанализировали данные о заболеваемости ГВ в Европе в начале введения массовой вакцинации населения (1995) и почти 20 лет спустя (2013) (рис. 1). Приведенные данные показывают, что благодаря проводимым мероприятиям по профилактике передачи ГВ за это время произошло резкое снижение

В отличие от европейских стран, в России в настоящее время отдельно регистрируются три показателя заболеваемости ГВ: заболеваемость ОГВ, заболеваемость ХГВ и «носительство» HBsAg. Начатая с конца 90-х годов вакцинация населения против ГВ, в первую очередь подростков, привела к резкому снижению заболеваемости ОГВ, в то время как заболеваемость ХГВ продолжала увеличиваться [18, 19]. Только с 2010 года стало наблюдаться снижение заболеваемости ХГВ. При этом уже в 2015 году частота впервые выявленных случаев ХГВ в год составила 10,79 на 100 000 населения, что на 25% ниже показателя 2009 года, который равнялся 14,4 на 100 000 населения. Однако до критериев ВОЗ: 90% элиминации ХГ к 2030 году еще далеко [20].

Как и в европейских странах, заболеваемость ХГВ в России существенно варьирует в зависимости от территории. На протяжении всего периода наблюдения к регионам с очень высоким уровнем инфицированности населения относятся некоторые районы Дальнего Востока, часть Сибири, Республика Тыва, а также Санкт-Петербург. В таблице 2 представлена динамика заболеваемости ГВ в Санкт-Петербурге и в целом по России за 2013–2015 годы [18].

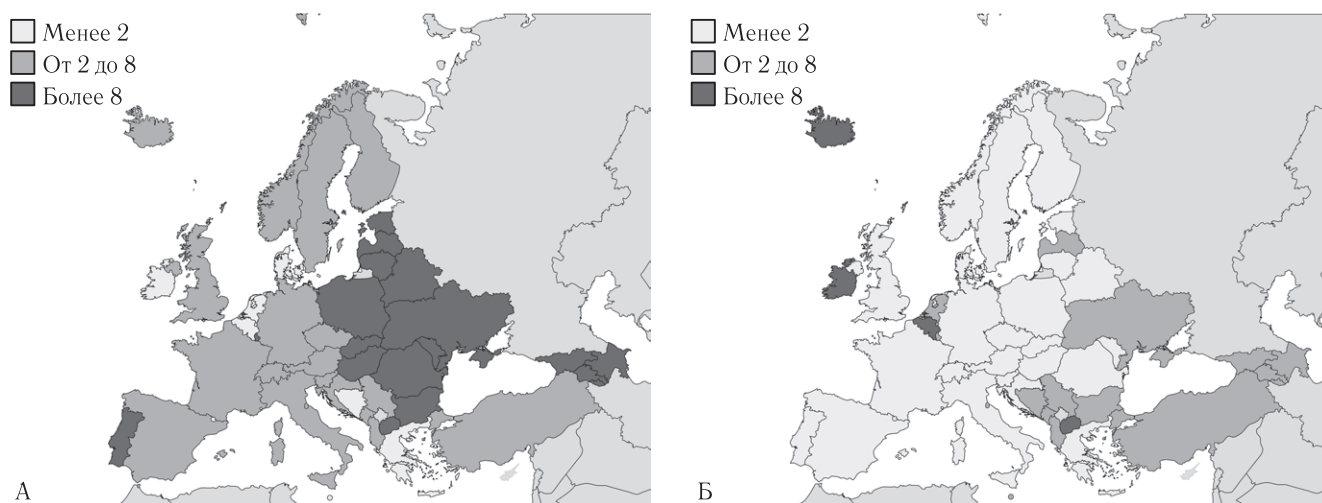


Рис. 1. Заболеваемость ГВ (количество впервые выявленных случаев ГВ в год на 100 000 населения) в странах Европы в 1995 году (А) и в 2013 году (В)

заболеваемости ГВ в большинстве стран Европы. Однако в некоторых европейских странах, таких как Исландия, Ирландия и Бельгия, в 2013 году, напротив, наблюдалось увеличение случаев впервые выявленного ГВ, что, по-видимому, связано с притоком мигрантов из стран Ближнего Востока и Западной Африки, то есть стран с высоким общим уровнем инфицированности населения [17].

Обращает на себя внимание тот факт, что регистрация носительства HBsAg в Санкт-Петербурге значительно ниже, чем в целом в РФ. Это связано с тем, что в Санкт-Петербурге при первичном обнаружении HBsAg и отсутствии признаков острого гепатита в большинстве случаев регистрируется ХГВ, так как для определения истинного носительства HBsAg необходимо более серьезное обследо-

Таблица 2

Заболееваемость ГВ на 100 000 населения в Санкт-Петербурге и Российской Федерации [18]

Формы ГВ	Санкт-Петербург			Российская Федерация		
	2013 г.	2014 г.	2015 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
ОГВ	1,84	1,77	0,84	1,33	1,27	1,13
ХГВ	62,34	59,25	56,84	11,71	11,26	10,79
Носители HBsAg	11,55	7,44	5,38	18,10	15,98	13,88
Всего	75,73	68,46	63,06	32,47	28,51	25,8

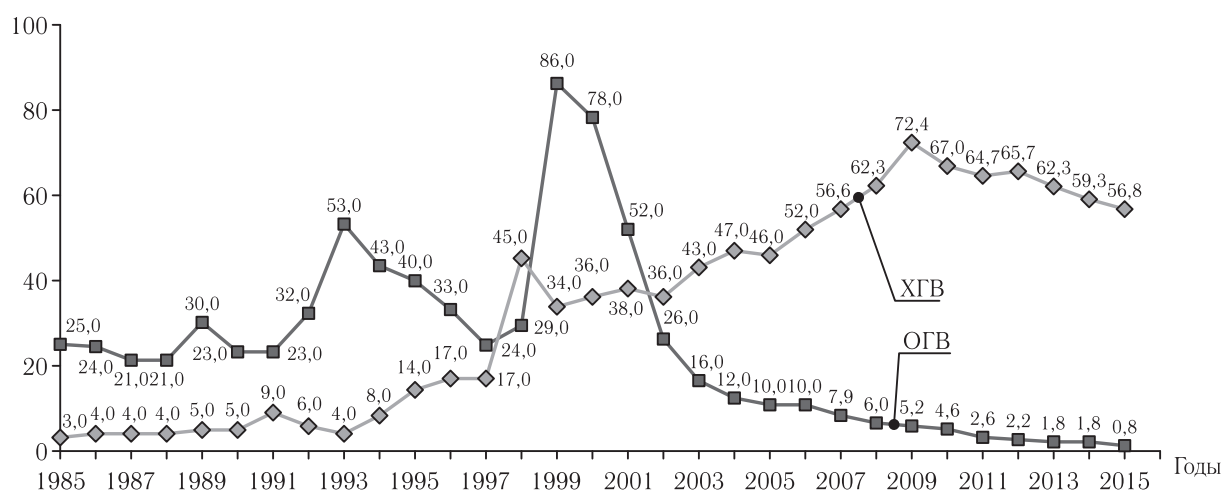


Рис. 2. Динамика заболеваемости острым и хроническим ГВ в Санкт-Петербурге

ние, чем то, которое в настоящее время проводится при первичном обнаружении HBsAg [21]. Для подтверждения неактивного носительства необходимо наблюдение за пациентом не менее года с определением каждые 3–4 месяца активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и уровня ДНК HBV. Согласно рекомендациям Европейской Ассоциации по изучению печени, фаза неактивного носительства характеризуется низким (ниже 2000 МЕ/мл) или неопределяемым уровнем ДНК HBV в плазме крови и нормальной активностью аминотрансфераз (менее 40 МЕ/мл) [22]. Следует также отметить, что в 2015 году показатель заболеваемости ОГВ в Санкт-Петербурге снизился более чем в 2 раза по сравнению с предыдущим годом и впервые стал ниже, чем по РФ. Возможной причиной этого являются мероприятия, проводимые в рамках программы по элиминации ОГВ на территории Северо-Западного округа [23]. Многолетняя динамика выявления острых и хронических форм ГВ в Санкт-Петербурге показана на рисунке 2 [18, 19].

Показатель «заболеваемость» отражает только впервые выявленные случаи и не дает полного представления об эпидемической ситуации на территории при длительном хроническом течении заболевания, как в случае ХГВ. Более полным показателем эпидемической ситуации ГВ является

показатель «распространенности» среди населения, который аккумулирует всех больных, состоящих на диспансерном учете на 31 декабря текущего года в пересчете на 100 000 населения [18].

Беременные женщины представляют собой единственную группу населения, которая в обязательном порядке обследуется на маркеры вирусных гепатитов [24], поэтому инфицированность в этой группе может служить более точным показателем, несмотря на ограниченность возрастными и гендерными рамками. Поскольку женские консультации регистрируют суммарно все случаи выявления HBsAg у беременных женщин, не разграничивая впервые выявленных и ранее состоявших на учете, эти данные отражают именно болезненность в данной возрастной группе.

На рисунке 3 представлена динамика частоты обнаружения HBsAg у женщин, вставших на учет в первом триместре беременности, и динамика болезненности ХГВ в возрастной группе 18–39 лет, которая совпадает по возрасту с основной массой беременных в Санкт-Петербурге в 2011–2015 годах.

При этом на протяжении всего периода было отмечено, что частота обнаружения HBsAg у беременных выше показателя распространенности в рассматриваемой возрастной группе общей



Рис. 3. Динамика частоты обнаружения HBsAg у женщин в первом триместре беременности и динамика болезненности в возрастной группе 18–39 лет в Санкт-Петербурге (2011–2015)

популяции. С одной стороны, это могло быть связано с большим притоком мигрантов из стран Средней Азии, где уровень инфицированности населения ГВ выше, но мигрантки из Средней Азии редко встают на учет в женских консультациях в первом триместре беременности. Таким образом, такие существенные отличия показателей, скорее, свидетельствуют об общей недообследованности населения. В то же время, начиная с 2013 года, отмечается уменьшение частоты обнаружения HBsAg у беременных женщин, тогда как болезненность в возрастной группе 18–39 лет имеет стабильный негативный тренд на протяжении всего периода. Такая противоречивая динамика в одинаковых возрастных группах, отличающихся только гендерным признаком, ставит ряд вопросов. Может ли положительная динамика среди беременных отражать эффект массовой вакцинации подростков против ГВ в начале 2000 года? Чем обусловлен стабильный отрицательный тренд в возрастной группе 18–39 лет? Может ли отрицательная динамика в возрастной группе 18–39 лет свидетельствовать о значительном пуле в этой группе потребителей инъекционных психотропных препаратов, инфицирование которых произошло в подростковом возрасте до введения в национальный прививочный календарь вакцинации новорожденных против гепатита В? Однако ответы на подобные вопросы может дать дальнейшее изучение развития эпидемического процесса ГВ в Санкт-Петербурге.

Тенденции последних десятилетий говорят о возрастающей миграции населения, в связи с чем

меняются как общие показатели инфицированности населения, так и показатели генотипической структуры популяции возбудителя. Генетическая вариабельность HBV является одним из факторов, связанных с прогрессированием заболевания, с эффективностью противовирусной терапии, с успехом вакцинации, а также с риском вертикальной передачи.

Средний возраст беременных женщин в исследуемой группе составил 30 лет. Первобеременными были 5 пациенток. В первом триместре средний уровень билирубина составил $11,7 \pm 3,6$ мкм/мл, а средний уровень АЛТ — $21,2 \pm 8,2$ Ед/л. У одной пациентки был выявлен HBeAg, уровень вирусной нагрузки у нее составил более 10^8 МЕ/мл, в то время как у большинства отмечались низкие уровни вирусной нагрузки — менее 10^3 МЕ/мл. У шести женщин давность инфицирования превышала 4 года. У шести женщин ХГВ был впервые выявлен во время данной беременности. Следует отметить, что год обнаружения ХГВ, как правило, не соответствует давности инфицирования. У большинства беременных отсутствовали сведения о перенесенном ОГВ. Клинические характеристики пациенток, включенных в исследование, представлены в таблице 3.

Исследование генома HBV у беременных с ХГВ, наблюдавшихся в поликлинике КИБ им. С.П.Боткина в 2014 году, выявило циркуляцию 4 субгенотипов: A2, D1, D2, D3 и одной рекомбинантной формы A/D (табл. 4).

На основе анализа «а» детерминанты S гена было идентифицировано 3 субтипа ауw2 (изоляты принадлежали к субгенотипам D1, D3 и A2), ауw3 (изоляты принадлежали к субгенотипу D2 и рекомбинантной форме A/D) и адw2 (изолят субгенотипа A2). Шесть образцов принадлежали к субтипу ауw2. В эту группу вошли 4 образца, принадлежавшие к субгенотипу D1, один — принадлежавший к субгенотипу D3 и один — к субгенотипу A2. Шесть образцов были отнесены к субтипу ауw3. В эту группу вошли 5 образцов субгенотипа D2 и один образец A/D — рекомбинант. Один образец, принадлежавший субгенотипу A2, был отнесен к субтипу адw2. В группах пациенток, инфицированных различными генотипами HBV, не было выявлено достоверных отличий по уровню вирусной нагрузки (при использовании критерия Фишера для малых выборок). Также не было выявлено достоверных отличий между группами по распространенности субтипов HBV. Однако

Таблица 3
Клинические и лабораторные характеристики
исследованных пациенток

Параметры	Показатели
Возраст, лет	30
Первобеременные, п (%)	5 (38,5)
HBsAg впервые обнаружен во время данной беременности, п (%)	6 (46,2)
ХГВ с детства, п (%)	1 (7,7)
Билирубин (среднее $\pm$ ДИ*), мкм/мл	11,7 $\pm$ 3,6
АЛТ (среднее $\pm$ ДИ), Ед/л	21,2 $\pm$ 8,2

* — ДИ — доверительный интервал.

в связи с малой выборкой эти данные нельзя считать окончательными.

Филогенетический анализ показал высокий уровень гетерогенности популяции HBV внутри субгенотипов (рис. 4).

У беременной, инфицирование которой произошло более 25 лет назад, была отмечена активная репликация рекомбинантной формы A/D HBV. Все вышесказанное в совокупности с эпидемиологическими данными свидетельствует о длительной циркуляции различных геновариантов HBV.

Несмотря на высокий уровень гетерогенности популяции HBV, циркулирующей у беременных в Санкт-Петербурге, не было обнаружено аминокислотных замен в preS/S-области генома изученных изолятов HBV, которые могли бы быть значимы для ускользания от действия вакцины. Также не было выявлено мутаций, ассоциированных с устойчивостью к аналогам нуклеозидов (телбивудину, ламивудину, тенофовиру, адефовиру, энтекавиру).

Заключение. Эпидемическая ситуация с ГВ у беременных в Санкт-Петербурге продолжает

Таблица 4
Эпидемиологическая характеристика беременных, инфицированных различными субгенотипами HBV (n=13)

ID	Возраст	Место рождения	Год обнаружения HBsAg	Возможный путь инфицирования	Вирусная нагрузка, МЕ/мл	HBV генотип	HBV субтип
HBV6	22	Кабардино-Балкарская Республика	2014	Не известен	1000	D1	ayw2
HBV8	29	Республика Дагестан	2006	Не известен	2200	D1	ayw2
HBV18	35	Санкт-Петербург	2007	У отца ХГВ	—	D1	ayw2
HBV23	26	Республика Молдова	2014	Операции	4900	D1	ayw2
HBV11	31	Пенза	2013	Не известен	<150	D2	ayw3
HBV13	36	Республика Узбекистан, Ташкент	2012	Не известен	320	D2	ayw3
HBV14	30	Новосибирск	2010	Не известен	<150	D2	ayw3
HBV16	28	Нет данных	2009	Не известен	<150	D2	ayw3
HBV22	35	Республика Беларусь	2014	Не известен	310	D2	ayw3
HBV10	27	Архангельск	2014	Операции	>10 ⁸	D3	ayw2
HBV12	29	Сибирь	1989	Вертикальный	14 200	A/D recom	ayw3
HBV7	27	Санкт-Петербург	2014	Не известен	1460	A2	adw2
HBV9	28	Республика Коми	2005	Не известен	150	A2	ayw2

Пять изолятов, принадлежавших к субгенотипу D2, входили в состав различных кластеров. Внутри кластеров изоляты располагались на разных субкластерах и ветвях. Обращает на себя внимание группировка изолятов субгенотипа D2 в зависимости от года выявления HBsAg. Так, один изолят, выделенный от беременной, инфицированной не позднее 2009 года, наиболее отличался от других изолятов, выделенных у беременных, инфицированных предположительно в более поздний период. Схожая картина наблюдается и для изолятов субгенотипа D1. Филогенетический анализ не выявил ни одного крупного обособленного кластера, сформированного только изолятами из России.

оставаться напряженной, несмотря на некоторые наметившиеся положительные тенденции. Одной из важных нерешенных задач при диспансеризации беременных с ХГВ остается отсутствие преемственности между инфекционистами, акушерами-гинекологами женских консультаций и родильных домов, а также педиатрами, наблюдающими детей, рожденных от матерей с ХГВ. Отсутствие такой преемственности часто приводит к ошибкам в тактике ведения беременности и родов у этой категории женщин, а также к нарушениям сроков и графиков вакцинации детей. На сегодняшний день определение вирусной нагрузки у женщин с ХГВ во время беременности не является обязательным. Более

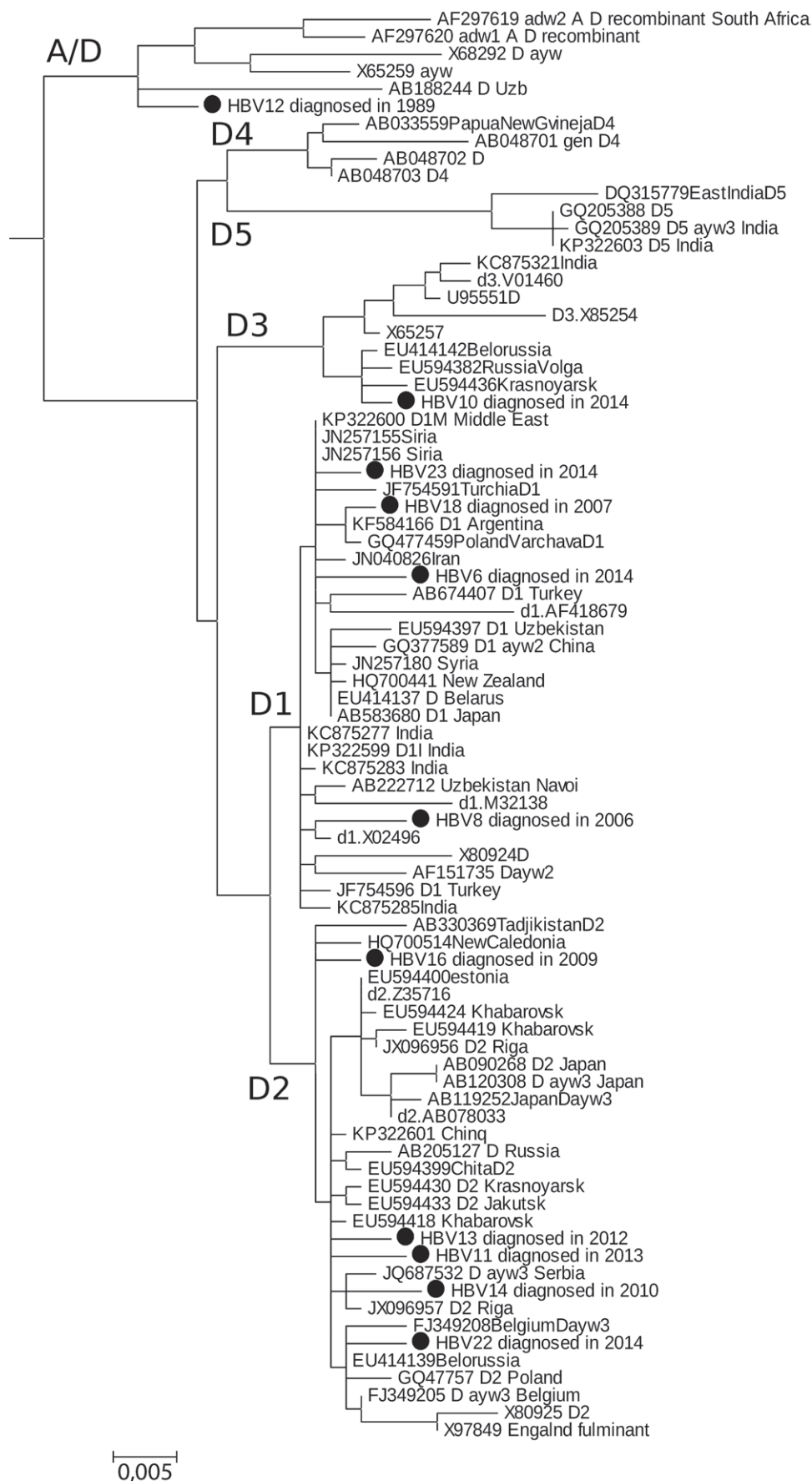


Рис. 4. Ветвь, сформированная изолятами генотипа D, филогенетического дерева, построенного на основе 886 н.о. из preS/S-области генома HBV. Наименование изолятов HBV указано справа от каждой ветви

того, даже обследование на HBeAg, который чаще всего является признаком высокой репликации вируса, проводится редко. Это приводит к тому, что на сегодняшний день в Санкт-Петербурге дополнительные меры профилактики перинатального инфицирования, включенные в европейские и российские клинические рекомендации, применяются редко. Крайне редко назначается противовирусная терапия во время беременности. Кроме того, большие проблемы возникают с введением новорожденным специфического иммуноглобулина.

В настоящее время определение генетических характеристик HBV не столь широко используется в клинической практике, как при гепатите С, одна-

ко, существенные различия в клинической картине, ответе на противовирусную терапию, риске вертикальной передачи при инфицировании различными генотипами обуславливают необходимость более широкого определения генотипа вируса гепатита В. Таким образом, молекулярно-генетические исследования циркулирующих генотипов HBV в совокупности с анализом эпидемиологических особенностей ГВ у беременных будут способствовать разработке мер для эффективного предотвращения распространения HBV-инфекции, что в свою очередь позволит достигнуть целей, заявленных ВОЗ по элиминации вирусного гепатита как угрозы здоровью населения к 2030 году.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Hepatitis B. World Health Organization Fact Sheet 204 (Revised August 2004). URL: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/fs204/en/>.
2. Borgia G., Carleo M.A., Gaeta G.B., Gentile I. Hepatitis B in pregnancy. *World J. Gastroenterol.*, 2012, No. 18 (34), pp. 4677–4683. URL: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v18/i34/4677.htm>.
3. Jonas M.M. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int.*, 2009, No. 29, Suppl. 1, pp. 133–139. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1478-3231.2008.01933.x/full>.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J. Hepatol.*, 2012, No. 57, pp. 167–185. URL: <http://www.easl.eu/medias/cpg/issue8/English-Report.pdf>.
5. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В., Знойко О.О., Дудина К.Р., Кареткина Г.Н. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2014. Т. 24, № 3. С. 58–88. URL: http://www.gastro-j.ru/files/_2014_3_s8_1406993670.pdf. [Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayevskaya M.V., Znoiko O.O., Dudina K.R., Karetkina G.N. et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological Association and the Russian society on studying of liver diseases on diagnostics and treatment of adult patients with hepatitis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*, 2014, Vol. 24, No. 3, pp. 58–88. URL: http://www.gastro-j.ru/files/_2014_3_s8_1406993670.pdf (In Russ.)].
6. Han G.R., Cao M.K., 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, No. 55 (6), pp. 1215–1221. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21703206>.
7. Белопольская М.А., Мельникова Г.Ю., Яковлев А.А. Противовирусная терапия у женщин детородного возраста с хроническим вирусным гепатитом В // Лечение и профилактика. 2016. Т. 4, № 20. С. 58–63. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_27524346_97665078.pdf. [Belopol'skaya M.A., Mel'nikova G.Yu., Yakovlev A.A. Antiviral therapy in women of childbearing age with chronic viral hepatitis B. *Treatment and Prevention*, 2016, Vol. 4, No. 20, pp. 58–63. URL: https://elibrary.ru/download/elibrary_27524346_97665078.pdf (In Russ.)].
8. Резолюция Генеральной Ассамблеи Организации Объединенных Наций A/RES/70/1 — Преобразование нашего мира: Повестка дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. URL: http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E (по состоянию на 30 октября 2015 г.). [The resolution of the General Assembly United Nations A/RES/70/1 — Transformation of our world: an Agenda for sustainable development for the period up to 2030. URL: http://www.un.org/ga/search/view_doc.asp?symbol=A/RES/70/1&Lang=E (as of October 30, 2015) (In Russ.)].
9. WHO-UNICEF. 2016. URL: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tswucoveredtp3.html.
10. Locarnini S., Littlejohn M., Aziz M.N., Yuen L. Possible origins and evolution of the hepatitis B virus (HBV). *Seminars in Cancer Biology*, 2013, Vol. 23, No. 6, pp. 561–575. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1044579X13000825>.
11. Елпаева Е.А., Никитина О.Е., Писарева М.М., Шилова И.В., Грешнякова В.А., Грудинин М.П., Киселев О.И. Генетические варианты вируса гепатита В у пациентов с хроническим гепатитом В // Журнал инфектологии. 2015. Т. 7, № 3. С. 44–50. [Elpaeva E.A., Nikitina O.E., Pisareva M.M., Shilova I.V., Gresnyakova V.A., Grudinin M.P., Kiselev O.I. Genetic variants of hepatitis b virus in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Infectology*, 2015, Vol. 7, No. 3, pp. 44–50 (In Russ.)].
12. Lin C.L., Kao J.H. The clinical implications of hepatitis B virus genotype: Recent advances. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, Suppl. 1, pp. 123–130.

13. Croagh C.M., Desmond P.V., Bell S.J. Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance. *World Journal of Hepatology*, 2015, Vol. 7, No. 3, pp. 289–303. Doi:10.4254/wjh.v7.i3.289.
14. Berger S. Hepatitis B: Global Status. GIDEON Informatics, 2016. URL: <https://www.gideononline.com/ebooks/disease/hepatitis-b-global-status/>.
15. Wilson ME GIDEON E-Books System Founded by Uri Blackman and Stephen Berger Global Infectious Disease and Epidemiology Network (GIDEON). *Clinical Infectious Diseases*, 2010, No. 51, pp. 1227–1228. URL: <https://academic.oup.com/cid/article/51/10/1227/394314/GIDEON-E-Books-System-Founded-by-Uri-Blackman-and>.
16. GenBank. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genbank/>.
17. Jonsdottir G., Briem H., Blöndal T., Pálsson G., Ólafsson S., & Gudnason T. Viral hepatitis B and C among immigrants in Iceland. *Laeknabladid*, 2006, Vol. 92, No. 10, pp. 669–673.
18. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: Аналитический обзор / Под ред. В.И.Покровского, А.Б.Жебруна. Выпуск 9. СПб.: ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2013. 160 с. [Viral hepatitis in the Russian Federation: an Analytical review. Ed. V.I.Pokrovsky, A.B.Zhebrun. Issue 9. Saint-Petersburg: Saint-Petersburg Paster Institute, 2013, 160 p. (In Russ.).]
19. Инфекционные болезни-2014: Альманах / Под ред. А.Г.Рахмановой, А.А.Яковлева. СПб.: 2014. 273 с. [Infectious disease 2014: Anthology. Ed. A.G.Rakhmanova, A.A.Yakovlev. Saint-Petersburg: 2014, 273 p. (In Russ.).]
20. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016–2021. На пути к ликвидации вирусного гепатита. ВОЗ. Июнь 2016. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250042/1/WHO-HIV-2016.06-rus.pdf?ua=1>. [Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. On the way to the elimination of viral hepatitis. Who. June 2016. URL: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250042/1/WHO-HIV-2016.06-rus.pdf?ua=1> (In Russ.).]
21. Яковлев А.А., Комарова А.Я., Мусатов В.Б., Цинзерлинг В.А., Карнаухов Е.В. Хронические вирусные гепатиты и их исходы: что нас ждет в ближайшее десятилетие // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2015. № 2. С. 13–21. [Yakovlev A.A., Komarova A.Ya., Musatov V.B., Zinserling V.A., Karnaukhov E.V. Chronic viral hepatitis and their outcomes: what can we expect in the next decade. *Clinical Prospects of Gastroenterology, Hepatology*, 2015, No. 2, pp. 13–21 (In Russ.).]
22. Papatheodoridis G.V., Manolakopoulos S., Liaw Y.-F., Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: a systematic review. *J. Hepatol.*, 2012, Vol. 57, No. 1, pp. 196–202. URL: [http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278\(12\)00234-6/fulltext](http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168-8278(12)00234-6/fulltext).
23. Программа элиминации острого гепатита В на территории Северо-Западного округа Российской Федерации. СПб.: ФБУН НИИЭМ им. Пастера, 2016. 20 с. [The program of elimination of acute hepatitis B in the North-West district of the Russian Federation. Saint-Petersburg: Saint-Petersburg Paster Institute, 2016, 20 p. (In Russ.).]
24. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2341-08 «Профилактика вирусного гепатита В». М., 2008. С. 20. URL: <http://mega-norm.ru/Index2/1/4293831/4293831337.htm>. [Sanitary and epidemiological regulations SP 3.1.1.2341-08 «Prevention of viral hepatitis B». Moscow, 2008, 20 p. URL: <http://meganorm.ru/Index2/1/4293831/4293831337.htm> (In Russ.).]

Статья поступила 23.08.2017 г.

Контактная информация: Белопольская Мария Андреевна, e-mail: belopolskaya.maria@yahoo.com

Коллектив авторов:

Белопольская Мария Андреевна — к.м.н., врач-инфекционист СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П.Боткина», 191167, Санкт-Петербург, Миргородская ул., 3, (812) 777-80-12; н.с. ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, (812) 234-68-68, e-mail: belopolskaya.maria@yahoo.com;

Аврутин Виктор Юльевич — н.с. Института теории систем автоматического управления, University of Stuttgart, IST, 70550, Stuttgart, Germany, Pfaffenwaldring, 9, +49 711 68567103, e-mail: viktor.avrutin@ist.uni-stuttgart.de;

Останкова Юлия Владимировна — н.с. лаборатории молекулярной иммунологии и сероэпидемиологии ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека: 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, (812) 232-31-55, e-mail: shenna1@yandex.ru;

Дмитриева Мария Ивановна — врач-инфекционист организационно-методического отдела инфекционной службы СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница имени С.П.Боткина», 191167, Санкт-Петербург, Миргородская ул., 3, (812) 274-83-02, e-mail: omois-spb@yandex.ru;

Рукояткина Елена Алексеевна — к.м.н., акушер-гинеколог, зам. главного врача по медицинской части СПб ГБУЗ «Родильный дом № 16», 192289, Санкт-Петербург, ул. Малая Балканская, 54, (812) 778-75-58;

Дмитриев Александр Валентинович — д.б.н., зам. директора по научной работе ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины»; профессор кафедры фундаментальных проблем медицины и медицинских технологий факультета стоматологии и медицинских технологий Санкт-Петербургского государственного университета, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12, (812) 234-68-68, e-mail: admitriev10@yandex.ru;

Калинина Ольга Викторовна — д.б.н., в.н.с. ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 197101, Санкт-Петербург, ул. Мира, 14, (812) 233-21-49; в.н.с. ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова» МЗ РФ, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2, (812) 702-37-30, e-mail: olgakalinina@mail.ru.