



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

Статус: не действует (последнее изменение статуса: 02.07.2021)  
Пошлина: Возможность восстановления: нет.

(21)(22) Заявка: [2011132527/15](#), 02.08.2011(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
02.08.2011

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 02.08.2011

(45) Опубликовано: [27.01.2013](#) Бюл. № 3

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: ЧУЙКОВА К.И. и др. Хронические вирусные гепатиты В и С во время беременности (стратегия минимизации риска вертикальной передачи инфекции) // Лечащий врач, 2009, №9, с.68-71. RU 2073522 C1, 20.02.2007. WO 2002011749, 14.02.2002. КИСТЕНЕВА Л.Б. и др. Влияние виферона на частоту реализации перинатальной HCV-вирусной инфекции // Материалы XIII

конгресса «Человек и лекарство». - М., 2006, с.537. МАЛИНОВСКАЯ В.В. и др. Алгоритм профилактики вертикальной трансмиссии и реализации перинатальной инфекции вирусов гепатитов С и В // Лечащий врач, 2011, №2, [найденно: <http://www.lvrach.ru/2011/02/15435134/>]. KOSE S. Efficacy and safety of lamivudine treatment in late pregnancy with high HBV DNA: a perspective for mother and infants // J Infect Dev Ctries. 2011 Apr 26; 5(4):303-6.

Адрес для переписки:

634050, г.Томск, Московский тракт, 2, СибГМУ,  
отдел ИС и В, Н.Г. Зубаревой

(72) Автор(ы):

Чуйкова Кира Игоревна (RU),  
Ковалева Татьяна Анатольевна (RU),  
Евтушенко Ирина Дмитриевна (RU),  
Мухачева Ольга Геннадьевна (RU),  
Соколов Дмитрий Викторович (RU),  
Щеплягина Лариса Александровна (RU),  
Круглова Ирина Вениаминовна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования "Сибирский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (ГБОУ ВПО СибГМУ Минздравсоцразвития) (RU)

## (54) СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧИ ВИРУСОВ ГЕПАТИТОВ В И С У БЕРЕМЕННЫХ С РЕАКТИВАЦИЕЙ ВИРУСОВ В ТРЕТЬЕМ ТРИМЕСТРЕ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к инфекционным болезням и акушерству, и может быть использовано для профилактики вертикальной передачи вирусов гепатитов В и С у беременных женщин. Для этого беременным женщинам со сроком беременности от 28 до 30 недель с реактивацией хронических вирусных гепатитов В и С определяют уровень вирусной нагрузки и при его величине более  $10^5$  копий/мл вводят препарат Кипферон в дозе по 2 суппозитория 2 раза в сутки ректально с интервалом 12 часов в течение 14 дней, а с 36 недель беременности проводят повторный курс по такой же схеме. Данный способ обеспечивает коррекцию клеточного иммунодефицита, снижение уровня виремии, предотвращение вертикальной передачи вирусов гепатитов В и С в третьем триместре беременности к моменту родов. 7 табл., 2 пр.

Изобретение относится к области медицины, а именно к инфекционным болезням и акушерству, и может быть использовано для профилактики вертикальной передачи вирусов гепатитов В и С у беременных женщин с реактивацией хронических вирусных гепатитов в третьем триместре.

В настоящее время отмечается активное вовлечение в эпидемический процесс вирусных гепатитов В и С лиц молодого, репродуктивного возраста, в том числе беременных женщин. Женщинам фертильного возраста, больным хроническим вирусным гепатитом, при наличии показаний до наступления планируемой беременности должна проводиться противовирусная терапия [6]. Однако в связи с преимущественно латентным течением хронические вирусные гепатиты В и С у большинства женщин, как правило, впервые выявляются при скрининговом

обследовании во время беременности. Возникает риск вертикальной передачи вирусов гепатитов В и С во время беременности и родов.

Основным способом профилактики вирусного гепатита В у детей раннего возраста является вакцинация. Установлено, что несмотря на проведение иммунизации детей против гепатита В, вертикальная передача вируса гепатита В все же происходит [2, 22].

Для снижения риска вертикальной передачи вирусов гепатитов В и С отдельные авторы предлагают родоразрешение путем кесарева сечения [4, 25], отказ от грудного вскармливания [13]. Однако в большинстве исследований не установлено связи между вертикальной передачей вирусов гепатитов В и С со способом родоразрешения и видом вскармливания [23, 25]. Согласно общепринятой мировой практике, эти меры профилактики используются только у ВИЧ-инфицированных женщин.

Установлена зависимость риска вертикальной передачи вирусов гепатитов В и С от вирусной нагрузки у матери [5, 25]. При хронических вирусных гепатитах В и С обычно происходит повышение вирусной нагрузки в третьем триместре беременности [20, 22]. Так как беременность является противопоказанием к стандартной противовирусной терапии хронических вирусных гепатитов В и С, то в сложившейся ситуации особенно актуальна проблема разработки и выбора метода профилактики, безопасного для системы мать-плод.

За рубежом проводится пассивно-активная профилактика вирусного гепатита В у новорожденных детей с использованием специфического иммуноглобулина. В дополнение, при высокой вирусной нагрузке у матери предлагается использование синтетических нуклеозидных аналогов - ламивудина 100 мг в день или телбивудина 600 мг в день после 28 недель беременности с продолжением терапии в течение не менее одного месяца после родов [24]. Серьезных побочных эффектов при применении этих препаратов у женщин и новорожденных детей не отмечено, хотя отмена данной терапии может привести к повышению вирусной нагрузки и обострению гепатита у матери, в дальнейшем может развиваться лекарственная устойчивость к аналогам нуклеозидов. Еще одним отрицательным моментом является то, что продолжающийся прием ламивудина или телбивудина в послеродовом периоде требует отмены грудного вскармливания [17]. Ламивудин не всегда эффективен. В недавнем исследовании на фоне применения ламивудина у одной из 8 женщин высокий уровень вирусной нагрузки в  $10^8$  копий/мл остался без изменений даже после 8-недельного курса терапии [18].

При хроническом вирусном гепатите С стандартная противовирусная терапия не рекомендуется для профилактики перинатальной передачи в связи с тератогенностью рибавирина и потенциальной нейротоксичностью пегилированных интерферонов.

Известен способ профилактики врожденного гепатита С при помощи введения виферона детям, рожденным от матерей, инфицированных вирусом гепатита С, в дозе 150000 МЕ 2 раза в сутки сразу после рождения в течение первых 12 недель жизни [9]. Этот метод может быть оправдан в тех условиях, когда нет возможности контроля вирусной нагрузки у матери и ПЦР у новорожденных и детей первого года жизни. Недостатками этого метода является то, что риск вертикальной передачи вируса гепатита С у ВИЧ-негативных женщин относительно не высокий и составляет 4-10%, поэтому применение препаратов интерферона всем детям от матерей с хроническим вирусным гепатитом С в течение трех месяцев при отсутствии инфицирования может привести к избыточной лекарственной нагрузке. С другой стороны, если инфицирование ребенка все же произойдет, при перинатальных гепатитах В и С требуется назначение виферона в дозе 3 млн МЕ/м<sup>2</sup> [13], в дозе более высокой, чем рекомендуемая авторами с профилактической целью.

Для профилактики вертикальной передачи вирусов гепатитов В и С известно использование препарата интерферона-альфа (виферон): во время беременности при наличии маркеров репликации вирусов гепатитов В и С с 30-й недели беременности в дозе 500000 МЕ 2 раза в сутки 10 дней ежедневно, затем трижды в неделю [13]. Недостатком этого метода является то, что применение виферона у беременных женщин предлагается без контроля вирусной нагрузки. При наличии низкой вирусной нагрузки вертикальная передача вирусов гепатитов В и С обычно не происходит [5, 21, 23, 24], поэтому назначение противовирусных препаратов не требуется.

В то же время, если вирусная нагрузка окажется высокой, доза интерферона-альфа в 1 млн МЕ в сутки может оказаться недостаточной для достижения вирусологического эффекта.

Наиболее близким к предлагаемому является способ профилактики вертикальной передачи вирусов гепатитов В и С у беременных женщин с использованием комбинированного интерферонсодержащего иммунобиологического препарата Кипферон [10, 16]. Способ заключается во введении беременным женщинам при реактивации хронических вирусных гепатитов В и С в третьем триместре препарата Кипферон в дозе по 2 свечи 2 раза в сутки (с учетом содержания рекомбинантного альфа-2-интерферона в суточной дозе 2 млн. МЕ) ректально с интервалом 12 часов в

течение 14 дней.

Для оценки профилактической эффективности препарата Кипферон по способу-прототипу была набрана группа из 14 беременных женщин с реактивацией хронических вирусных гепатитов В и С. Средний возраст составил  $29,36 \pm 1,44$  года. Хронический вирусный гепатит В был диагностирован у 3 (21,4%), хронический вирусный гепатит С - у 11 (78,6%) женщин. При генотипировании был выявлен 1b генотип у 7 (72,7%), 3a генотип у 4 (27,7%) женщин. Препарат «Кипферон» вводился в третьем триместре беременности одним курсом при наличии положительных результатов ПЦР в 28 недель беременности. Положительные результаты ПЦР в 32 недели беременности имели 10 (71,4%) женщин, 36 неделям - 50%, что свидетельствовало о снижении частоты реактивации ХВГ (таблица 1).

Недостатком прототипа является то, что эффективность профилактической терапии оценивают по результатам качественного анализа ПЦР, анализа уровня вирусной нагрузки не проводится. Вертикальной передачи при использовании способа-прототипа на тот момент выявлено не было. Хотя определение уровня вирусной нагрузки у беременных женщин на тот момент не проводилось, поэтому не было известно, насколько был велик у них риск передачи инфекции.

Новая техническая задача - предупреждение вертикальной передачи вирусов гепатитов В и С у беременных женщин с хроническими гепатитами В и С в фазе реактивации, с учетом повышенной вирусной нагрузки, что позволяет провести коррекцию клеточного иммунодефицита и снижение уровня вирусной нагрузки в третьем триместре и к моменту родов.

Для решения поставленной задачи в способе профилактики вертикальной передачи вирусов гепатитов В и С у беременных женщин с реактивацией хронических вирусных гепатитов в третьем триместре, путем ректального введения препарата Кипферон, определяют уровень вирусной нагрузки и ее величине более  $10^5$  копий/мл, вводят препарат Кипферон в дозе по 2 суппозитория 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 14 дней, а с 36 недели беременности проводят повторный курс терапии путем ежедневного введения препарата в дозе по 2 свечи 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 14 дней.

Комбинированный интерферонсодержащий иммунобиологический препарат Кипферон (Регистрационный номер - Р N000126/01 от 31.03.2006) содержит в своем составе комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП), состоящий из IgG, IgA, IgM, и рекомбинантный  $\alpha$ -интерферон человека. Установлено, что сочетание антивирусных, антибактериальных и антиоксидантных антител КИП, принадлежащим к разным классам Ig и тем самым обеспечивающих агглютинацию, нейтрализацию и преципитацию этиотропных факторов, а также антивирусного, антибактериального и иммуномодулирующего действия ИФН- $\alpha$  позволяет проводить эффективные профилактические и лечебные мероприятия при акушерско-гинекологической патологии. Препарат не имеет противопоказаний к применению, побочных действий не зарегистрировано [8].

Способ осуществляют следующим образом:

1) Для оценки вирусной нагрузки беременным женщинам с реактивацией хронического вирусного гепатита В или С (положительные результаты ПЦР) в 27-28 недель беременности проводят исследование вирусной нагрузки в режиме Real-Time.

2) При наличии уровня вирусной нагрузки более  $10^5$  копий/мл с 28-30 недель беременности вводят ежедневно ректально интерферонсодержащий комбинированный иммунобиологический препарат (торговое название - Кипферон) в дозе по 2 свечи 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 14 дней.

3) С 36 недель беременности назначается повторный курс терапии препаратом Кипферон ректально ежедневно в дозе по 2 свечи 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 14 дней.

4) Для оценки эффективности профилактической терапии проводят повторное исследование вирусной нагрузки в 32, 36 недель беременности и сразу после родов.

5) Отличительными признаками заявляемого способа профилактики вертикальной передачи вирусов гепатитов В и С у беременных женщин с реактивацией хронических вирусных гепатитов В и С в третьем триместре являются:

- назначение препарата проводится при уровне вирусной нагрузки более  $10^5$  копий/мл;

- профилактическая терапия интерферонсодержащим комбинированным иммунобиологическим препаратом Кипферон в третьем триместре беременности по заявляемому способу проводится двукратно курсами по 14 дней, с началом первого курса в 28-30 недель и повторного курса с 36 недель.

Уровень вирусной нагрузки  $>10^5$  копий/мл был выбран нами как «пограничный» и расценивался как «повышенный» к 28 неделям гестации, в связи с тем, что при хронических вирусных гепатитах В и С к моменту родов в контрольной группе (без применения профилактической терапии) имелась тенденция к повышению вирусной нагрузки (табл.7). По данным литературы, вирусная нагрузка более  $10^5$ - $10^6$  копий/мл

является угрожающей по вертикальной передаче вирусов гепатитов В и С [5, 21, 24].

Срок начала профилактической терапии обусловлен тем, что при хронических вирусных гепатитах В и С риск передачи инфекции на ранней стадии беременности низкий. Матери с хроническими вирусными гепатитами В и С обычно передают вирус в перинатальный период, наиболее часто в период родов [3, 19]. Наиболее целесообразным является проведение профилактической химиотерапии в третьем триместре беременности, с момента начала перинатального периода (28 недель).

Суточная доза 2 свечи 2 раза в сутки (в пересчете на интерферон-альфа 2 млн. МЕ) длительностью курса в 14 дней является максимально допустимой по применяемым схемам у беременных женщин [1]. По нашему мнению, более низкая доза может не обеспечить достижения необходимого вирусологического эффекта.

С 36-й недели гестации введение Кипферона по 2 свечи 2 раза в сутки ректально позволяет проводить коррекцию клеточного иммунодефицита, снизить уровень вирусной нагрузки к моменту родов и, таким образом, предупредить вертикальную передачу вирусов гепатитов В и С в третьем триместре беременности и в момент родов.

Предлагаемый способ профилактики вертикальной передачи вирусов гепатитов В и С у беременных женщин может быть подтвержден следующими конкретными примерами.

#### Пример 1

Беременная С., 38 лет, повторнобеременная, повторнородящая. Клинический диагноз при обследовании: Хронический вирусный гепатит В, минимальной степени активности, репликативная фаза. Жалобы отсутствовали. Впервые выявлено HBsAg-носительство более 10 лет. На учете у инфекциониста не состояла.

Под нашим наблюдением женщина находилась с 16 недель беременности. При осмотре: состояние удовлетворительное, желтухи нет, пульс 78 уд./мин. АД 110/70 мм рт.ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Печень не выступает из-под края реберной дуги, плотноватой консистенции, безболезненная, селезенка не пальпируется.

В анализах: эритроциты  $3,9 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин 124 г/л, лейкоциты  $8,0 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты  $220,0 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 9 мм/ч, общий белок 69 г/л, сахар 4,8 ммоль/л, билирубин общий 10,8 мкмоль/л, прямой билирубин - 0 мкмоль/л; ЩФ 70,0 Е/л, АлАТ 42 Ед/л, АсАТ 34 Ед/л, CD3+отн. 76,6%, CD3+абс.1959,9 в 1 мкл, CD4+отн. 54,5%, CD4+абс. 1396,5 в 1 мкл, CD8+отн. 20,8%, CD8+ абс. 533,8 в 1 мкл, индекс CD4+/ CD8+ 2,6, CD16+ отн. 10,6%, CD16+ абс. 271,4 в 1 мкл, CD22+ отн. 13,0%, CD22+ абс.332,8 в 1 мкл, IgA 150 мг%, IgM 75 мг%, IgG 2530 мг%, ЦИК 57 ед. HBV DNA в 28 недель беременности -  $10^8$  копий/мл.

Проведена профилактическая терапия препаратом Кипферон согласно предлагаемому способу: начата с 28 недель беременности в дозе по 2 свечи 2 раза в сутки ректально ежедневно в течение 14 дней.

В 32 и 36 недель беременности состояние удовлетворительное. Жалоб нет. При объективном осмотре печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

В анализах: эритроциты  $3,7 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин 128 г/л, лейкоциты  $7,0 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты  $230,0 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 12 мм/ч, общий белок 64 г/л, сахар 4,55 ммоль/л, билирубин общий 17,0 мкмоль/л, прямой билирубин - 3,2 мкмоль/л, ЩФ 85,0 Е/л, АлАТ 30 Ед/л., АсАТ 32 Ед/л, CD3+отн. 78,5%, CD3+абс.1868,3 в 1 мкл, CD4+отн. 59,4%, CD4+абс. 1412,5 в 1 мкл, CD8+отн. 20,1%, CD8+абс.478,4 в 1 мкл, индекс CD4+/ CD8+2,95, CD16+отн. 7,2%, CD16+абс.149,0 в 1 мкл, CD22+отн. 15,0%, CD22+абс.357,0 в 1 мкл, IgA 200 мг%, IgM 100 мг%, IgG 1530 мг%, ЦИК 30 ед. HBV DNA -  $10^3$  копий/мл.

Повторный курс препарата Кипферон с 36 недель беременности по выше приведенной схеме. Вирусная нагрузка после родов HBV DNA -  $10^3$  копий/мл.

Роды срочные на 40 нед гестации живым плодом весом 3400 г, ростом 52 см. Оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. Выписаны из больницы на 5-е сутки. Исследование пуповинной крови показало отрицательные результаты на ДНК ВГВ и HBsAg. Проведена вакцинация ребенка против гепатита В в роддоме, в возрасте 1 и 2 месяца и 12 месяцев. Вскармливание грудное до 6 месяцев. Биохимический анализ крови в 12 месяцев: общий белок 70 г/л, сахар 3,6 ммоль/л, билирубин общий 17,0 мкмоль/л, прямой билирубин - 0 мкмоль/л, АлАТ 30 Ед/л, АсАТ 32 Ед/л. УЗИ органов брюшной полости в возрасте 3 месяцев: эхоскопически патологии не выявлено. Исследование венозной крови ребенка в возрасте 3, 6 и 12 месяцев показало отрицательные результаты ПЦР на ДНК ВГВ, при ИФА - отсутствие HBsAg и формирование анти-HBs в титре 167 МЕ/мл.

#### Пример 2

Беременная Е., 29 лет, повторнобеременная, первородящая. Клинический диагноз: Хронический вирусный гепатит С (1в генотип), фаза реактивации. Активных жалоб не предъявляет. Выявлены маркеры вирусного гепатита С впервые во время настоящей

беременности. Медицинский аборт 3 года назад.

Под нашим наблюдением женщина находилась с 24 недель беременности. При осмотре: состояние удовлетворительное, желтухи нет, выраженная пальмарная эритема, единичные сосудистые звездочки на груди, пульс 80 уд./мин. АД 120/70 мм рт.ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Печень пальпируется по краю реберной дуги, слегка плотноватой консистенции, безболезненная, селезенка не пальпируется.

В анализах: эритроциты  $4,2 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин 128 г/л; лейкоциты  $8,1 \cdot 10^9/л$ , тромбоциты  $210,0 \cdot 10^9/л$ , СОЭ 14 мм/ч, общий белок 72 г/л, сахар 5,1 ммоль/л, билирубин общий 16,8 мкмоль/л, прямой билирубин - 2,1 мкмоль/л, ЩФ 89,0 Е/л, АлАТ 32 Ед/л, АсАТ 24 Ед/л, CD3+отн. 83,4%, CD3+абс.1350,6 в 1 мкл, CD4+отн. 60,5%, CD4+абс. 980,1 в 1 мкл, CD8+отн. 22,3%, CD8+абс.361,3 в 1 мкл, индекс CD4+/CD8- 2,7, CD16+отн. 6,1%, CD16+абс.99,3 в 1 мкл, CD22+отн. 7,8%, CD22+абс.126,5 в 1 мкл, IgA 2,5 мг%, IgM 200 мг%, IgG 770 мг%, ЦИК 79 ед. HCV RNA в 28 недель беременности -  $2,1 \cdot 10^7$  копий/мл.

С 28 недель беременности - профилактическая терапия препаратом Кипферон в дозе по 2 свечи 2 раза сутки ректально ежедневно в течение 14 дней.

В 32 недели беременности состояние удовлетворительное. Жалоб нет. Сохраняется пальмарная эритема и сосудистые звездочки. При объективном осмотре печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

В анализах: эритроциты  $3,9 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин 124 г/л, лейкоциты  $7,4 \cdot 10^9/л$ , тромбоциты  $220,0 \cdot 10^9/л$ , СОЭ 15 мм/ч, общий белок 68 г/л, сахар 3,5 ммоль/л, билирубин общий 14,0 мкмоль/л, прямой билирубин - 0 мкмоль/л, ЩФ 80,0 Е/л, АлАТ 24 Ед/л, АсАТ 26 Ед/л, CD3+отн. 80,8%, CD3+абс.1315,6 в 1 мкл, CD4+отн. 55,8%, CD4+абс. 907,6 в 1 мкл, CD8+отн. 26,0%, CD8+абс.423,3 в 1 мкл, индекс CD4+/CD8+2,1, CD16+отн. 8,3%, CD16+абс.135,1 в 1 мкл, CD22+отн. 10,4%, CD22+абс.169,6 в 1 мкл, IgA 75 мг%, IgM 150 мг%, IgG 940 мг%, ЦИК 39 ед. Вирусная нагрузка: HCV RNA -  $7,3 \cdot 10^6$  копий/мл.

В 36 недель беременности состояние удовлетворительное. Жалоб нет. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется.

В анализах: эритроциты  $3,7 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин 128 г/л, лейкоциты  $8,2 \cdot 10^9/л$ , тромбоциты  $230,0 \cdot 10^9/л$ , СОЭ 18 мм/ч, общий белок 64 г/л, сахар 3,7 ммоль/л, билирубин общий 10,0 мкмоль/л, прямой билирубин - 0 мкмоль/л, ЩФ 84,0 Е/л, АлАТ 20 Ед/л, АсАТ 18 Ед/л, CD3+отн. 78,6%, CD3+абс.1095,7 в 1 мкл, CD4+отн. 53,4%, CD4+абс. 744,4 в 1 мкл, CD8+отн. 24,4%, CD8+абс.340,1 в 1 мкл, индекс CD4+/CD8+2,19, CD16+отн. 9,6%, CD16+абс.133,8 в 1 мкл, CD22+отн. 8,7%, CD22+абс.121,4 в 1 мкл, IgA 75 мг%, IgM 150 мг%, IgG 1530 мг%, ЦИК 53 ед. Вирусная нагрузка: HCV RNA -  $9,6 \cdot 10^5$  копий/мл.

Повторный курс препарата Кипферон с 36 недель беременности согласно предлагаемому способу. После родов ПЦР на РНК HCV - отрицательный результат.

Роды срочные на 39 нед гестации живым плодом весом 3500 г, ростом 55 см. Оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. Выписаны из больницы на 5-е сутки. Исследование пуповинной крови показало отрицательный результат на РНК ВГС. Вскармливание грудное. Биохимический анализ крови в 12 месяцев: общий белок 80 г/л, сахар 4,2 ммоль/л, билирубин общий 14,0 мкмоль/л, прямой билирубин - 0 мкмоль/л, АлАТ 24 Ед/л, АсАТ 20 Ед/л. УЗИ органов брюшной полости в возрасте 3 месяцев: эхоскопически патологии не выявлено. Исследование венозной крови ребенка в возрасте 3, 6, 12 месяцев показало отрицательные результаты ПЦР на РНК ВГС.

Контрольный пример (по способу прототипу)

Беременная М., 28 лет, первобеременная. Клинический диагноз: Хронический вирусный гепатит С (1в генотип), фаза реактивации. Сопутствующий диагноз: Хронический гастрит, стадия ремиссия. Жалобы на выраженную слабость, утомляемость. Диагноз хронического вирусного гепатита С поставлен за год до наступления беременности, наблюдалась у инфекциониста. ИФА на HBsAg отр., ИФА на ВИЧ отр. Противовирусная терапия была отложена в связи с наступившей беременностью.

Под нашим наблюдением женщина находилась с 6 недель беременности.. При осмотре в 28 недель беременности: состояние удовлетворительное, кожные покровы обычной окраски, краевая субиктеричность склер, пальмарная эритема, пульс 84 уд./мин. АД 120/80; 120/85 мм рт.ст. Тоны сердца ясные, ритмичные. Печень пальпируется по краю реберной дуги, эластичной консистенции, безболезненная, селезенка не пальпируется.

В анализах: эритроциты  $4,26 \cdot 10^{12}/л$ , гемоглобин 120 г/л, лейкоциты  $8,3 \cdot 10^9/л$ , тромбоциты  $215,0 \cdot 10^9/л$ , СОЭ 32 мм/ч, общий белок 61,1 г/л, сахар 5,1 ммоль/л, билирубин общий 4,5 мкмоль/л, прямой билирубин - 0 мкмоль/л, АлАТ 24,2 Ед/л, АсАТ 19,3 Ед/л, СРБ отр., фибриноген 4,25 г/л, ПТИ 97,7, уд.вес мочи 1020, билирубин в моче + лейкоциты 0-2 в поле зрения, CD3+отн. 85,3%, CD3+абс. 1841,2 в 1 мкл, CD4+отн. 50,2%, CD4+абс. 1082,2 в 1 мкл, CD8+отн. 34,1%, CD8+абс. 734,7 в 1 мкл,

индекс CD4+/CD8+1,47, CD16+отн. 11,7%, CD16+абс. 252,5 в 1 мкл, CD22+отн. 2,0%, CD22+абс. 42.7 в 1 мкл, IgA 125 мг%, IgM 200 мг%, IgG 1020 мг%, ЦИК 30 ед. HCV RNA в 28 недель беременности -  $5,3 \times 10^6$  копий/мл.

Профилактическая терапия препаратом Кипферон с 28 недель беременности не проводилась.

В 30-31 неделю с диагнозом «ОРВИ, ринофарингит, средней степени тяжести» находилась на госпитализации в инфекционном отделении МКЛПМУ «Горбольница №3».

В стационаре получала с 30 недель беременности - внутрь тамифлю 75 мг 2 раза в сутки 5 дней, бромгексин 1 таб.×3 раза в день, курантил 25 мг×3 раза в день, рибоксин 0,2×3 раза в день, внутримышечно цефотаксим 1 гр×3 раза в день 7 дней, ректально виферон 1 млн ЕД×2 раза в сутки 10 дней.

Произведены исследования при сроке беременности 33-34 недели. Допплерографическое исследование: нарушений не выявлено. Ультразвуковое исследование: преждевременное старение плаценты.

При осмотре в 33 недели беременности активных жалоб не предъявляет. Выявлены пятнистые высыпания на лице и груди. Сохраняется краевая субиктеричность склер, пальмарная эритема. Печень не выступает из-под края реберной дуги, селезенка не пальпируется. Умеренно выраженная отечность голеней, брюшной стенки.

Консультация дерматовенеролога: красный плоский лишай.

В 33-35 недель беременности - стационарное лечение в отделении патологии беременных родильного дома №1 с диагнозом: Прегестоз на фоне вегето-сосудистой дистонии по гипертоническому типу.

В анализах: эритроциты  $4,15 \cdot 10^{12}$ /л, гемоглобин 132 г/л, лейкоциты  $8,4 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты  $236,0 \cdot 10^9$ /л, СОЭ 27 мм/ч, общий белок 72,5 г/л, сахар 3,6 ммоль/л, билирубин общий 12,0 мкмоль/л, прямой билирубин - 0 мкмоль/л, ЩФ 80,0 Е/л, АлАТ 18 Ед/л, АсАТ 16 Ед/л, CD3+отн. 85,3%, CD3+абс.1933,9 в 1 мкл, CD4+отн. 52.75%, CD4+абс. 1196,4 в 1 мкл, CD8+отн. 32,7%, CD8+абс.741,6 в 1 мкл, индекс CD4+/CD8+1,61, CD16+отн. 10,9%, CD16+абс. 247,2 в 1 мкл, CD22+отн. 2,2%, CD22+абс. 49,9 в 1 мкл, IgA 104 мг%, IgM 137 мг%, IgG 1755 мг%, ЦИК 31 ед. Вирусная нагрузка: в 32 недели HCV RNA -  $1,9 \times 10^4$  копий/мл, в 36 недель повышение уровня HCV RNA до  $3,6 \times 10^7$  копий/мл.

Начат профилактический курс препарата Кипферон с 36 недель беременности по 2 свечи 2 раза в сутки ректально 14 дней. Вирусная нагрузка после родов HCV RNA -  $2,1 \times 10^6$  копий/мл.

Роды срочные на 40 нед гестации в переднем виде затылочного предлежания. Вторичная родовая слабость. Отеки беременной. Ранее послеродовое гипотоническое кровотечение. Ручная ревизия полости матки. Вес ребенка при рождении 3490 г, ростом 54 см. Оценка по шкале Апгар 9-10 баллов. Выписаны из больницы на 5-е сутки, масса тела при выписке 3270 г. Исследование пуповинной крови показало положительный результат ПЦР на HCV RNA, генотип 1в. Выявлен дисбактериоз кишечника (Staph.aureus  $10^4$  КОЕ/г, снижение лактобактерий до  $10^4$  КОЕ/г). В амбулаторных условиях ребенку был назначен Кипферон по  $1/2$  свечи 2 раза в сутки ректально 14 дней ежедневно, затем по  $1/2$  свечи 2 раза в день 2 раза в неделю в течение 14 дней, стафилококковый бактериофаг по 5 мл×3 раза в сутки - 10 дней, лактобактерин 3 дозы 3 раза в сутки в течение 21 дня. В связи с отказом родителей от исследования венозной крови на HCV RNA в 1 месяц жизни и невозможностью исключения факта вертикальной передачи, ребенку с профилактической целью был назначен виферон по 150000 МЕ 2 раза в сутки 3 раза в неделю до трехмесячного возраста. Вскармливание грудное.

Приведенные примеры показывают, что с помощью предлагаемого способа можно с большей эффективностью по сравнению со способом-прототипом проводить профилактику вертикальной передачи вирусов гепатитов В и С у беременных женщин с реактивацией хронических вирусных гепатитов, с учетом повышенной вирусной нагрузки (более  $10^5$  копий/мл) в третьем триместре.

Заявляемый способ апробирован у 30 беременных женщин в возрасте  $28,5 \pm 0,8$  лет. Контрольную группу (без применения препарата) составили 32 беременные женщины в возрасте  $28,0 \pm 1,2$  лет. Обследование проводилось амбулаторно в 28, 32 и 36 недель беременности и после родов.

В основной и контрольной группах 73,3% и 75,0%, соответственно, составили женщины с ХВГ С. При генотипировании вируса гепатита С у 72,7% в основной группе и у 66,7% женщин в контрольной группе выявлялся 1в генотип (табл.2, табл.3).

Для оценки иммунного статуса у беременных женщин в сыворотке крови: определяли CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD22+ лимфоциты методом проточной цитофлюориметрии. Показатели гуморального иммунитета исследовали методом радиальной диффузии по Mancini. Определение циркулирующих иммунных

комплексов (ЦИК) в сыворотке крови осуществляли с помощью 4% раствора полиэтиленгликоля методом преципитации. Содержание ИФН-альфа в сыворотке крови проводилось методом ИФА.

Исследование венозной крови беременных женщин, пуповинной крови новорожденных и в дальнейшем венозной крови детей в течение первого года жизни проводилось с определением генома вирусов гепатита В и С методом ПЦР (качественная реакция). Положительные результаты ПЦР определялись при содержании вирусов гепатитов В и С, равном 1000 или более копий/мл. Определение количественного содержания вирусов гепатитов В и С (вирусной нагрузки) у беременных женщин проводилось методом ПЦР в режиме «реального времени» реагентов ЗАО «НПФ ДНК-Технология».

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы PASW Statistics for Windows ® Release 18.0. Оценка показателей клеточного и гуморального иммунного статуса проводилась на основании расчета параметрических критериев t-Стьюдента для независимых и парных выборок. Содержание интерферона-альфа (ИФН-альфа) и уровень вирусной нагрузки рассчитывали на основании медианы (Me) и интерквартильной широты ( $Q_1-Q_3$ ). Оценка уровня ИФН-альфа и вирусной нагрузки проводилось с помощью непараметрических критериев: критерия знаков Уилкоксона (в парных выборках) и U-критерия Манна-Уитни (в независимых выборках). Для сравнения частоты вирусной репликации в группах использовался критерий  $\chi^2$ . Различия расценивали как статистически значимые при  $p < 0,05$ .

Исследование показателей иммунного статуса в 28 недель и 32 недели беременности не выявило достоверных отличий показателей в основной и контрольной группах (таблица 4).

Значимые отличия показателей основной и контрольной групп были отмечены только в 36 недель беременности. Беременные женщины с хроническими вирусными гепатитами В и С основной группы на этом сроке беременности имели более низкие показатели относительного и абсолютного содержания CD8+-лимфоцитов при сравнении с соответствующими показателями контрольной группой. В связи с этим индекс отношения CD4+/CD8+ у женщин основной группы был выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ).

В контрольной группе к 36 неделям гестации выявлено повышение абсолютного содержания CD8+-лимфоцитов ( $p < 0,05$ ) и снижение индекса CD4+/CD8+ ( $p < 0,001$ ) при сравнении с исходным уровнем в 28 недель. Кроме того, отмечено повышение относительного ( $p < 0,05$ ) и абсолютного ( $p < 0,001$ ) содержания CD3+-лимфоцитов от исходного уровня, что обычно не характерно для физиологической беременности [7]. В 36 недель беременности у женщин с ХВГ В и С этой группы определялось снижение относительного количества CD16+-лимфоцитов, по сравнению с исходным уровнем в 28 недель ( $p < 0,05$ ). Снижение CD16+-лимфоцитов относится к признакам вторичной иммунной недостаточности при хронических вирусных гепатитах [15].

В основной группе женщин на фоне профилактической терапии препаратом Кипферон не наблюдалось выраженного нарастания иммунодепрессии, индекс отношения CD4+/CD8+ в 36 недель беременности был выше при сравнении с исходным уровнем в 28 недель ( $p < 0,05$ ).

Исследование гуморального иммунного статуса (табл.5) у беременных женщин с ХВГ В и С не выявило достоверных различий между показателями основной и контрольной групп, а также не отмечалось изменений в динамике при оценке показателей в парных выборках. Определялась тенденция к более низкому содержанию ЦИК у женщин с ХВГ В и С на фоне приема препарата Кипферон в 36 недель беременности при сравнении с исходным уровнем в 28 недель ( $p = 0,056$ ) и с показателями ЦИК в контрольной группе ( $p = 0,086$ ).

Определение уровня альфа-интерферона в сыворотке крови у беременных женщин с ХВГ В и С показало низкие показатели в обеих группах в 28 недель беременности (табл.6). В основной группе исходный уровень ИФН-альфа варьировал в пределах от 0 до 8,0 нг/мл с медианой 0 нг/мл. На фоне назначения препарата Кипферон в основной группе беременных женщин к 32 неделям гестации произошло повышение уровня ИФН-альфа до 2,0 нг/мл (медиана) ( $p > 0,05$ ), а к 36 неделям - до 4,0 нг/мл (медиана) ( $p < 0,05$ ), показатели ИФН-альфа при этом варьировали в пределах от 0 до 28,9 нг/мл. Уровень ИФН-альфа в 36 недель беременности у женщин с ХВГ В и С, принимавших препарат Кипферон, был выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,05$ ). Хотя у 6 из 22 женщин (27,3%) на фоне приема Кипферона показатели ИФН-альфа остались все же на нулевом уровне, что, по всей видимости, является проявлением вторичной иммунной недостаточности при ХВГ [7, 15].

В контрольной группе у беременных женщин с ХВГ В и С в 28 недель показатели ИФН-альфа варьировали в пределах от 0 до 8,8 нг/мл с медианой 0 нг/мл. В 32 и 36 недель беременности уровень ИФН-альфа оставался на низком уровне и не имел достоверных отличий от исходного уровня. При этом у 12 из 21 женщины (57,1%)

показатели ИФН-альфа были на нулевом уровне. Однако это не имело достоверных отличий при сравнении с основной группой ( $p > 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ).

Молекулярно-биологическое исследование на вирусы гепатитов В и С в 28 недель беременности показало положительные результаты у 100% женщин основной группы и у 96,9% женщин контрольной группы. Повторное исследование в 36 недель беременности показало достоверное снижение частоты реактивации вирусной репликации на фоне приема препарата Кипферон до 40,0% ( $p < 0,05$  по критерию  $\chi^2$ ). В контрольной группе сохранялась высокая частота реактивации вирусных гепатитов - 90,6%.

Оценка вирусной нагрузки в 28 недель беременности и в 36 недель беременности была проведена у 10 женщин на фоне приема препарата Кипферон и у 11 женщин в контрольной группе (табл.7). В 28 недель беременности уровень вирусной нагрузки в контрольной группе варьировал в пределах от 1000 копий/мл до 220000 копий/мл с медианой, был ниже, чем исходный уровень в основной группе ( $p < 0,001$ ). Тем не менее, к 32 неделям гестации отмечено повышение уровня вирусной нагрузки при сравнении с исходным уровнем ( $p = 0,066$ ). Уровень вирусной нагрузки в 36 недель беременности варьировал от 100000 до 1000000 копий/мл и был выше, чем в 28 и 32 недели ( $p < 0,05$ ).

Исходный уровень вирусной нагрузки в 28 недель беременности у беременных женщин основной группы был достаточно высоким, варьировал в пределах от 810000 копий/мл до 100000000. После назначения первого курса Кипферона уровень вирусной нагрузки в 32 недели снизился до медианы в 100000 копий/мл ( $p < 0,05$ ). Уровень вирусной нагрузки в 36 недель беременности составлял от 0 до 10000 копий/мл и был ниже, чем в 28 и 32 недели гестации ( $p < 0,05$ ). Показатели вирусной нагрузки в основной группе в 36 недель гестации были достоверно ниже при сравнении с показателями контрольной группой ( $p < 0,001$ ).

Учитывая, что перед родами имеется тенденция к реактивации хронических вирусных гепатитов В и С и повышению уровня вирусной репликации, эффективность однократного курса введения препарата Кипферон у беременных женщин может быть недостаточной. Поэтому нами рекомендован повторный курс Кипферона по той же схеме, начиная с 36 недель беременности.

Переносимость препарата была хорошей, побочных реакций не было выявлено. Снижение вирусной нагрузки без развития обострений и отсутствие вертикальной передачи вирусов гепатитов В и С наблюдались при апробации заявляемого способа у всех беременных женщин.

На фоне применения препарата Кипферон во время беременности исследование пуповинной крови новорожденных детей показало отрицательные результаты ПЦР. При дальнейшем лабораторном обследовании (молекулярно-биологическое и серологическое исследование сыворотки крови) детей в возрасте 3, 6 и 12 месяцев признаков вертикальной передачи не зарегистрировано.

В контрольной группе женщин (без применения препарата Кипферон) отмечалось повышение вирусной нагрузки. Положительные результаты ПЦР при исследовании пуповинной крови определялись у 9,4% (3 из 32) новорожденных детей. Это были дети от матерей с ХВГС (3а генотип). Положительные результаты ПЦР у двух детей при рождении были расценены как «транзитная вирусемия» в связи с двукратными отрицательными анализами в последующем. Инфицирование было подтверждено лишь у одного из этих трех детей. Мать инфицированного ребенка имела отрицательные результаты ПЦР в 28 и 32 недели. Положительные результаты ПЦР были выявлены у матери впервые в 36 недель беременности (вирусная нагрузка в этот момент не определялась) и у ребенка в пуповинной крови. Повторное исследование в 1,5 и 2 месяца подтвердило инфицирование ребенка с определением РНК вируса гепатита С (3а генотип). Клинические и биохимические изменения у ребенка отсутствовали. На основании положительного результата ПЦР, выявленного дважды, ребенку была начата противовирусная терапия.

Таким образом, хронические вирусные гепатиты В и С у беременных женщин сопровождаются развитием вторичной иммунной недостаточности (повышением количества CD3+, CD8+ и CD16+ лимфоцитов, снижением индекса CD4+/CD8+, низким уровнем интерферона-альфа в сыворотке крови) и нарастанием уровня вирусной репликации к 36 неделям гестации. Применение препарата Кипферон у беременных женщин с ХВГ В и С в фазе реактивации с повышенной вирусной нагрузкой (более  $10^5$  копий/мл) с 28 недель гестаций вызывает иммунорегулирующий эффект, способствует повышению индекса CD4+/CD8+, повышению уровня интерферона-альфа к 36 неделям беременности, снижению уровня вирусной репликации. Учитывая тенденцию к повышению уровня вирусной нагрузки у беременных женщин с ХВГ В и С к моменту родов, целесообразно назначать второй курс введения Кипферона с 36 недели гестации. Применение Кипферона у беременных женщин с ХВГ В и С с 28-30-й недели и с 36-й недели гестации по 2 свечи 2 раза в сутки ректально позволит проводить коррекцию клеточного иммунодефицита, снизить



уровень вирусной нагрузки к моменту родов и, таким образом, предупредить вертикальную передачу вирусов гепатитов В и С в третьем триместре беременности и в момент родов.

#### Источники информации

1. Афанасьев С.С. Рекомендации по применению препарата Кипферон, суппозитории. - 03.04.2006 (Опубликовано в Интернете по адресу: <<http://www.pharmapf.ru/content/view/56/140/>>).
2. Базарова М.В. Клинико-эпидемиологическая оценка эффективности вакцинации против гепатита В новорожденных детей, родившихся у женщин с HBV-вирусной инфекцией: Автореф. дис.... к.м.н. - М., 2002. - 27 с.
3. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции: пер с англ. /Под ред. А.Гриноу, Дж.Осборна, Ш.Сазерленд. - М.: Медицина, 2000. - 288 с.
4. Гурская Т.Ю. Беременность и хронический HCV-гепатит: вопросы патогенеза, клиники, диагностики, состояния фето-плацентарной системы: Автореф. дис.... докт. мед. наук. - М., 2006. - 48 с.
5. Ершова О.Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С, активность естественных путей передачи, совершенствование профилактики этой инфекции: Автореф. дис.... д.м.н. - М., 2006. - 47 с.
6. Игнатова Т.М. Хронический вирусный гепатит и беременность // Гепатологический форум. - 2009. - №3. - С.2-11.
7. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. Макарова О.В., Алешкина В.А., Савченко Т.Н. - 2-е изд. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. - 464 с.
8. Кипферон®. Описание торгового названия в справочнике Rlsnet®. 20.06.2006 (Опубликовано в Интернете по адресу: <[http://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_16232.htm](http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_16232.htm)>).
9. Кистенева Л.Б., Сускова В.С., Емец В.И. и др. Влияние виферона на частоту реализации перинатальной HCV-вирусной инфекции // Материалы XIII Конгресса «Человек и лекарство». - М., 2006. - С.537.
10. Ковалева Т.А., Чуйкова К.И., Евтушенко И.Д., Мухачева О.Г. Клинико-эпидемиологическое обоснование применения интерферонсодержащего комбинированного препарата для профилактики вертикальной передачи вирусов гепатитов В и С // Лечащий врач. - 2010. - №7. - С.93-95.
11. Малиновская В.В., Холодняк Г.Е., Московская И.А., Рыбакова Н.В., Трифонова Р.С. Алгоритм профилактики вертикальной трансмиссии и реализации перинатальной инфекции вирусов гепатитов С и В // Лечащий врач. - 2011. - №2 (Опубликовано в Интернете по адресу: <<http://www.lvrach.ru/2011/02/15435134>>).
12. Московская И.А., Карпова З.С., Наумова В.А. и др. Перинатальный гепатит В и С - проблемы диагностики, лечения и профилактики // РМЖ. - 20-03. - Том 11 (16). - С.909-913 (Опубликовано в Интернете по адресу: <[http://www.rmj.ru/articles\\_713.htm](http://www.rmj.ru/articles_713.htm)>).
13. Скляр Л.Ф., Маркелова Е.В., Полушин О.Г. и др. Хроническая HCV-инфекция: современные иммуноморфологические аспекты. - М.: РУДН, 2006. - 213 с.
14. Чуйкова К.И., Ковалева Т.А., Евтушенко И.Д. Хронические вирусные гепатиты В и С во время беременности (стратегия минимизации риска вертикальной передачи инфекции) // Лечащий врач. - 2009. - №11. - С.68-71.
15. Hao-Dong CAI, Min Liu. The strategy of antiviral treatment in reproductive women infected with hepatitis B virus. Hepatitis Monthly. - 2008. - V.8 (1). - P.71-74.
16. Köse S., Türken M., Devrim İ., Taner C. Efficacy and safety of lamivudine treatment in late pregnancy with high HBV DNA: a perspective for mother and infants // J.Infect.Dev.Ctries. - 2011. - V.5 (4). - P.303-306.
17. Mok J, Pembrey L, Tovo P-A, Newell M-L. for the European Paediatric Hepatitis C Virus Network. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. - 2005. - V.90. - F.156-F160.
18. Paternoster D. M., Santarossa C., Grella P., et al. Viral Load in HCV RNA-Positive Pregnant Women // Amer. J. Gastroenter. - 2001. - V.96 (9). - P.2951-2754.
19. Roberts E.A., Yeung L. Maternal-Infant Transmission of Hepatitis C Virus Infection // J.Hepat. - 2002. - V.36 (5). - S.106-S.113.
20. Soderstrom A., Norkrans G., Lindh M. Hepatitis B virus DNA during pregnancy and post partum: aspects on vertical transmission // Scand. J. Infect. Dis. - 2003. - V.35. - P.814-819.
21. Sookoian S. Effect of pregnancy on pre-existing liver disease: chronic viral hepatitis // Ann.Hepat. - 2006. - V.5 (3). - P.190-193.
22. Tram T.Tran. Management of hepatitis B in pregnancy: weighing the options // Cleveland Clinic Journal of Medicine. - 2009. - V.76. - Supplement 3. - S.25-29.
23. Valladares G., Sjogren M.H., Chacaltana A. The management of HCV-infected pregnant women // Annals of Hepatology. - 2010. - V.9 (Suppl.1). - S.92-97.
24. Yang J., Zeng X.M., Men Y.L., Zhao L.S. Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus - a systematic review // Virol. J. - 2008. - V.28 (5). - P.100.

25. Yang S., Liu M., Wang L. Effect of high viral hepatitis B vims DNA loads on vertical transmission of hepatitis B virus in late-pregnant women // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. - 2008. - V.43 (5). P.329-331.

Приложение

Таблица 1. Результаты молекулярно-биологического исследования крови на вирусы гепатитов В и С методом ПЦР у беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С на фоне применения препарата Кипферон по способу-прототипу.

Таблица 2. Состав основной и контрольной групп беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С.

Таблица 3. Определение генотипов вирусов гепатита С в основной и контрольной группах беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами С.

Таблица 4. Численность субпопуляций лимфоцитов в сыворотке крови беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С на фоне профилактической терапии Кипфероном и в контрольной группе (M±m).

\*p<0,05 - достоверность различий показателей основной и контрольной групп

\*\*p<0,05 - достоверность различий показателей при сравнении с исходным уровнем

\*\*\*p<0,001 -достоверность различий показателей при сравнении с исходным уровнем в 28 недель гестации

<sup>1</sup>Абсолютное количество в 1 мкл крови

Таблица 5. Содержание иммуноглобулинов и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С на фоне профилактической терапии Кипфероном и в контрольной группе (M±m).

Таблица 6. Содержание интерферона-альфа в сыворотке крови беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С на фоне профилактической терапии Кипфероном и в контрольной группе (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]).

Таблица 7. Показатели вирусной нагрузки у беременных женщин с хроническими вирусными гепатитами В и С на фоне профилактической терапии Кипфероном и в контрольной группе (Me [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]).

Результаты ПЦР	28 недель n=14		32 недели n=14		36 недель n=14	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Положительные	14	100	10	71,4±12,1	7	50±13,3
Отрицательные	0	0	4	28,6±12,1	7	50±13,3

Группа	ХВГ В		ХВГ С	
	Количество	%	Количество	%
Основная(n=30)	8	26,7	22	73,3
Контрольная (n=32)	8	25,0	24	75,0

Группа	1в		2а		3а	
	Количество	%	Количество	%	Количество	%
Основная(n=22)	16	72,7	-	-	6	27,3
Контрольная (n=24)	16	66,7	1	4,2	7	29,2

Группа	Количество	CD3+	CD4+	CD8+	CD4+/CD8+	CD16+	CD22+	
Основная (Кипферон)	28 нед	%	78,3±0,6	48,3±1,1	30,3±±1,3	8,2±±0,5	10,5±±0,5	
		Абс. <sup>1</sup>	1569,8±66	987,6±±44,9	619,1±±45,4	1,71±±0,10	165,9±±12,7	217,1±±16,7
	32нед	%	79,2±0,7	48,6±1,2	30,4±±0,9		8,3±±0,6	10,1±±0,5
		Абс. <sup>1</sup>	1686,8±62,3	1017,1±±50,1	650,6±±32,8	1,70±±0,09	172,7±±12,5	221,5±±16,8
	36 нед	%	79,6±0,6	49,2±1,2	27,5±±0,9*		8,3±±0,5	10,4±±0,5
		Абс. <sup>1</sup>	1722,7±79,0	1052,2±±47,9	591,8±±37*	1,88±±0,09***	169,7±±10,4	228,6±±19,2
Контрольная	28 нед	%	76,3±1,2	47,9±1,0	29,4±0,6		8,5±0,4	10,7±0,8
		Абс. <sup>1</sup>	1538,7±60,0	976,4±45,0	591,8±21,7	1,69±0,05	173,9±9,5	218,7±5,0
	32 нед	%	78,4±0,9	48,1±1,1	30,5±0,8		7,7±0,4	11,2±0,8
		Абс. <sup>1</sup>	1709,3±63,2	1054,7±48,2	656,4±24,7	1,67±0,07	167,8±9,9	254,3±22,4
	36 нед	%	79,6±0,8**	48,5±1,0	30,4±0,9		7,2±0,4**	10,7±0,7
		Абс. <sup>1</sup>	1865,2±71,5***	1141,2±51,6**	742±45**	1,62±0,07***	167,1±11,3	252,2±18,3

Группа	IgA, мг%	IgM, мг%	IgG, мг%	ЦИК, ед.
Основная				
28 нед	143,0±12,8	179,5±11,5	1372,3±130,8	46,2±2,9

32 нед	126,0±9,1	180,5±10,3	1328,1±96,3	46,5±4,5
36 нед	149,9±12,8	173,1±8,3	1298,2±90,6	38,9±2,2
Контрольная				
28 нед	135,0±8,2	167,6±8,6	1295,4±77,8	46,1±2,3
32 нед	148,1±10,1	165,5±9,5	1186,0±94,2	40,4±2,9
36 нед	157,8±13,2	174,6±9,7	1292,6±87,6	46,0±2,8

Срок гестации	Основная группа (прием Кипферона) n=22		Контрольная группа n=21		P <sub>груп.</sub>
	ИФН-альфа, нг/мл	P <sub>пар.</sub>	ИФН-альфа, нг/мл	P <sub>пар.</sub>	
28 нед	0	P <sub>28-32</sub> =0,056	0	P <sub>28-32</sub> =0,297	0,737
	[0; 2,0]		[0; 3,0]		
32 нед	2,0	P <sub>32-36</sub> =0,001	1,0	P <sub>32-36</sub> =0,581	0,150
	[0; 3,0]		[0; 2,0]		
36 нед	4,0	P <sub>28-36</sub> =0,001	0,5	P <sub>28-36</sub> =0,109	0,002
	[0; 6,0]		[0; 2,0]		

Срок гестации	Основная группа (введение Кипферона двумя курсами) n=10		Группа сравнения n=11		P <sub>груп.</sub>
	Вирусная нагрузка, копий/мл	P <sub>пар.</sub>	Вирусная нагрузка, копий/мл	P <sub>пар.</sub>	
28 нед	1000000 [1000000; 51325000]	P <sub>28-32</sub> =0,011	10000 [1000; 100000]	P <sub>28-32</sub> =0,066	0,001
32 нед	100000 [25750;317500]	P <sub>32-36</sub> =0,017	79500 [10000; 825000]	P <sub>32-36</sub> =0,041	0,778
36 нед	1000 [163;8775]	P <sub>28-36</sub> =0,012	251000 [100000; 1000000]	P <sub>28-36</sub> =0,042	<0,001
После родов (0)	3670 [250; 100750]	P <sub>28-0</sub> =0,012	209500 [100000; 855150]	P <sub>28-0</sub> =0,002	0,001

#### Формула изобретения

Способ профилактики вертикальной передачи вирусов гепатитов В и С у беременных женщин с реактивацией хронических вирусных гепатитов в третьем триместре, путем ректального введения препарата Кипферон, отличающийся тем, что определяют уровень вирусной нагрузки и ее величине более  $10^5$  копий/мл, вводят препарат Кипферон в дозе по 2 суппозитория 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в течение 14 дней, а с 36 недели беременности проводят повторный курс терапии путем ежедневного введения препарата в дозе по 2 свечи 2 раза в сутки с интервалом 12 ч в течение 14 дней.

#### ИЗВЕЩЕНИЯ

**ММ4А Досрочное прекращение действия патента из-за неуплаты в установленный срок пошлины за поддержание патента в силе**

Дата прекращения действия патента: **03.08.2013**

Дата публикации: [20.06.2014](#)