

УДК 616.988:616.36-002:618.36

ВЛИЯНИЕ ВИРУСНОЙ НАГРУЗКИ НА ТРАНСПЛАЦЕНТАРНУЮ ПЕРЕДАЧУ ВИРУСА ГЕПАТИТА С

О. М. Филипович¹, Н. И. Кузнецов¹, В. Е. Карев²¹ ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия² ФБГУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций» ФМБА России,
Санкт-Петербург, Россия

INFLUENCE OF VIRAL LOAD ON TRANSPLACENTAL OF HEPATITIS C

О. М. Filipovich¹, N. I. Kuznetsov¹, V. E. Karev²¹ North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia.² Scientific and Research Institute of children's infections FMBA of Russia, St. Petersburg, Russia

© О. М. Филипович, Н. И. Кузнецов, В. Е. Карев, 2014 г.

Хронический гепатит С (ХГС) в последние годы получил значительное распространение среди лиц молодого возраста, в том числе и среди беременных женщин. ХГС часто выявляется впервые у женщин во время беременности при скрининговом исследовании. На основе наблюдения 30 беременных с хроническим гепатитом С, изучения их плаценты и обследований младенцев обнаружено, что риск инфицирования плаценты не зависит от вирусной нагрузки. Независимо от наличия антигенов вируса гепатита С в плаценте, трансплацентарного инфицирования вирусом гепатита С не происходит.

Ключевые слова: хронический гепатит С, беременность, иммуногистохимия, плацента.

Chronic hepatitis C virus (HCV) is common in recent years, among the younger age groups, including pregnant women. HCV is often detected for the first time in a woman during pregnancy by screening study. It was determined based on observation of 30 pregnant women with chronic hepatitis C, studies of their placentas and surveys of infants that the risk for infection of the placenta does not depend on viral load, and regardless of the presence of antigens of hepatitis C virus in the placenta, transplacental infection occurs.

Keywords: chronic hepatitis C, pregnancy, immunohistochemistry, placenta.

Вирусный гепатит С — одна из наиболее серьезных проблем современной медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения, вирусом гепатита С инфицировано около 150 млн человек в мире и ежегодно регистрируются 3–4 млн новых случаев. Самая низкая распространенность данной инфекции, 0,01–0,1% была зарегистрирована в Великобритании и странах Скандинавии, самый высокий показатель — в Египте (15–22%) [1]. В России также отмечен высокий уровень распространенности ХГС. В общей структуре хронических вирусных гепатитов в Российской Федерации на долю ХГС приходится 76,3% [2]. За последнее десятилетие заболеваемость ХГС увеличилась с 12,9 на 100 тыс. населения в 1999 г. до 36,1 в 2012 г., при этом заболеваемость ХГС детей в возрасте до 1 года составляет 3,8 на 100 тыс. населения, а в возрасте 1–2 года — 2,7 [3].

Рост заболеваемости ХГС в популяции приводит к большому вовлечению в эпидемический процесс женщин репродуктивного возраста, в том числе беременных, что может обусловить возможность вертикальной передачи вируса гепатита С ребенку.

Передача вируса гепатита С от матери к ребенку может происходить антенатально (трансплацентарная передача), интранатально (во время родов) и в постнатальном периоде (при уходе за ребенком). Частота вертикальной передачи вируса гепатита С, по данным разных авторов, составляет от 3 до 10% [4–7]. Такой разброс данных связан с небольшими размерами выборок в большинстве исследований и различиями в распределении факторов риска. Установлено, что вертикальная передача от матери к ребенку в последнее время является основным путем передачи инфекции в детском возрасте [5, 8].

В России в течение многих лет скрининг на маркеры вируса гепатита С является стандартным методом обследования беременных женщин. Частота выявления антител к вирусу гепатита С у беременных женщин в России составляет от 2,75 до 5,1%. По данным отечественной литературы, за последние десять лет этот показатель возрос практически в 2 раза [9, 10].

В настоящее время доказана зависимость между уровнем вирусной нагрузки у беременных и риском инфицирования плода: чем выше вирус-

ная нагрузка, тем выше риск заражения [4, 6, 9, 11]. Однако отсутствие определяемого уровня вирусемии не исключает полностью риск вертикального инфицирования, так как вирусная активность подвержена естественным колебаниям и выявление РНК вируса гепатита С может иметь прерывистый характер [6, 11, 12]. По данным отечественной и зарубежной литературы, повышению риска перинатальной передачи вируса гепатита С способствует длительный, более 6 ч, безводный период, который определяется как промежуток времени от момента разрыва плодного пузыря до окончания потужного периода [7, 13]. На вероятность риска вертикальной передачи вируса гепатита С влияет также и способ родоразрешения. Некоторые исследователи рассматривают плановое кесарево сечение как меру профилактики инфицирования новорожденного [7, 13], но убедительной доказательной базы для этого вида профилактики инфицирования пока нет. В связи с этим вопрос о способе родоразрешения беременных женщин, инфицированных вирусом гепатита С, остается открытым. Спорным остается вопрос о возможности трансплацентарной передачи вируса гепатита С при хроническом течении заболевания, хотя известно, что неповрежденная плацента служит барьером для проникновения возбудителей и их токсинов [14]. Однако в литературе мы не нашли подробного описания гистологических изменений в плаценте при вирусном гепатите С.

Цель исследования — выявить риск трансплацентарного инфицирования детей, рожденных от матерей с ХГС, в зависимости от уровня вирусной нагрузки матерей.

Материалы и методы. Под наблюдением состояло 30 беременных женщин с ХГС. Возраст обследованных составил $25,4 \pm 5,3$ года. У всех 30 беременных было естественное родоразрешение. Длительность безводного промежутка в среднем составила $5 \text{ ч } 40 \text{ мин} \pm 4 \text{ ч } 10 \text{ мин}$. У всех обследованных диагноз хронический гепатит С был подтвержден наличием антител к вирусу гепатита С. Положительная полимеразная цепная реакция (ПЦР) на РНК вируса гепатита С в сыворотке крови была выявлена у 27 беременных. Уровень вирусной нагрузки у них в среднем составил $4,1 \cdot 10^6 \pm 3,8 \cdot 10^6$ МЕ/мл. У 3 беременных уровень вирусной нагрузки не определялся. Вирусную нагрузку исследовали на тест-системах с чувствительностью 200 МЕ/мл. Из числа обследованных беременных первородящих было 25, повторнородящих — 5 женщин. Исследование проводили на базе родильных домов № 16, № 18 Санкт-Петербурга.

Всем беременным проводилось стандартное клиническое обследование, соответствующее нормативным документам по ведению беременности и родов. Кроме того, у всех 30 обследованных жен-

щин было проведено иммуногистохимическое исследование плаценты для выявления антигенов вируса гепатита С.

Забор материала проводился сразу после родов. Образцы тканей фиксировали в 10% растворе формалина. После фиксации в 10% растворе нейтрального формалина образцы плацент подвергали гистологической проводке путем инкубации в изопропиловом спирте и имбибии парафином с использованием аппарата для автоматической проводки гистологических проб закрытого типа Exelsior (Thermo, Германия). Из пропитанных парафином проб ткани изготавливали парафиновые блоки и гистологические срезы толщиной 3–4 мкм. После депарафинирования гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином и помещали под покровные стекла посредством монтирующей среды. Иммуногистохимические исследования выполнялись с применением мышинных моноклональных антител к NS3-антигену вируса гепатита С (в разведении 1/80, Novocastra Lab., Великобритания). NS3-антиген является неструктурным белком, отвечающим за репликативную активность вируса гепатита С. В связи с этим его обнаружение косвенно указывает на возможность репликации вируса в исследуемых тканях и позволяет говорить о возможности их инфицирования [15].

Исследование проводили с использованием иммуногистохимической полимерной системы визуализации LabVision Quanto и аппарата для иммуногистохимического и иммуноцитохимического окрашивания Autostainer A360 (Thermo, Германия). В качестве оптически плотной метки, позволяющей визуализировать продукт реакции антиген-антитело в проходящем свете, использовали диаминобензидин. После проведения иммуногистохимической реакции срезы ткани докрашивали гематоксилином и помещали под покровные стекла.

Результаты и их обсуждение. В результате иммуногистохимического исследования плаценты наличие антигена NS3 было выявлено у 23 женщин. У 7 женщин данный антиген не определялся. Гистологическое исследование плаценты у всех обследованных женщин показало отсутствие патоморфологических изменений. Сопоставление результатов иммуногистохимического исследования плаценты с данными вирусной нагрузки показало, что положительная реакция на NS3-антиген вируса гепатита С в плаценте была у 20 женщин с определяемым уровнем вирусной нагрузки и у 3 женщин с неопределяемым уровнем вирусной нагрузки. У 7 беременных женщин, несмотря на то что они имели также определяемый уровень вирусной нагрузки, NS3-антиген выявлен не был.

При обследовании детей методом ПЦР на наличие РНК вируса гепатита С в сыворотке крови

независимо от того, был ли выявлен в плаценте их матерей NS3-антиген вируса гепатита С при проведении иммуногистохимического исследования или нет, получены отрицательные результаты, что свидетельствует об отсутствии их инфицирования.

Заключение. Анализ полученных данных показал, что риск инфицирования плаценты у женщин с ХГС не зависит от показателей вирусной нагрузки вируса гепатита С. При отсутствии па-

томорфологических изменений плаценты, несмотря на наличие ее инфицированности по данным иммуногистохимического исследования, риск трансплацентарной передачи вируса гепатита С отсутствует.

Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения факторов риска вертикальной передачи вируса гепатита С, приводящих к инфицированию детей, рожденных от матерей с ХГС.

Литература

1. *Hepatitis C* // Информационный бюллетень ВОЗ. — № 164, Апрель 2014 г. — <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/ru/index.html>. — Последнее посещение сайта 09.12.2014.
2. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году». Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — М., 2014. — 191 с.
3. Постановление главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 11 марта 2013 г. № 9. — М., 2013. — 4 с.
4. Игнатова Т. М. Хронический гепатит и беременность // Клиническая гепатология. — 2008. — № 1. — С. 3–9.
5. Alter M. J. Epidemiology of hepatitis C virus infection // World. J. Gastroenterol. — 2007. — Vol. 13. — № 17. — P. 2436–2441.
6. Versace A., Bezzio S., Tovo P. A. Mother-to-child hepatitis C virus transmission // Hot Topics in Viral Hepatitis. — 2008. — Vol. 11. — P. 7–11.
7. Zanetti A. R., Tanzi E., Semprini A. E. Hepatitis C in pregnancy and mother-to-infant transmission of HCV. In: Congenital and other related infectious disease of the newborn / Ed. Isa K. Mushahwar. — 2007. — P. 153–171.
8. Conte D., Fraguelli M., Prati D. et al. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women // Hepatology. — 2000. — Vol. 31. — P. 751–755.
9. Ершова О. Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С, активность естественных путей передачи, совершенствование профилактики этой инфекции: Автореф. дис. ... д. м. н. / Ершова Ольга Николаевна. — М., 2006. — 47 с.
10. Государственный доклад «О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2009 году». Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. — М., 2010. — 456 с.
11. Sookoian S. Effect of pregnancy on pre-existing liver disease: chronic viral hepatitis // Ann. Hepat. — 2006. — Vol. 5. — № 3. — P. 190–197.
12. Revilla P. M., Carrascosa M. A., Purez A. P. et al. Estudio retrospectivo de factores de riesgo de transmisión de infección por virus hepatitis C // An. Pediatr. (Barc.). — 2012. — Vol. 76. — № 6. — P. 336–342.
13. Гурская Т. Ю. Беременность и хронический HCV-гепатит: вопросы патогенеза, клиники, диагностики, состояния фетоплацентарной системы: Автореф. дис. ... д. м. н. / Гурская Татьяна Юрьевна. — М., 2006. — 46 с.
14. Benirschke K., Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 4th ed. — N. Y.: Springer, 2000. — 948 p.
15. Лобзин Ю. В., Гусев Д. А., Чирский В. С. Морфологическая характеристика естественного течения хронической HCV-инфекции при различных темпах прогрессирования заболевания // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2008. — Сер. 11. — Вып. 4. — С. 91–101.

Информация об авторах:

Кузнецов Николай Ильич — д. м. н., профессор кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Карев Вадим Евгеньевич — к. м. н., зав. лаб. патоморфологии клиники ФГБУ НИИ детских инфекций Федерального медико-биологического агентства России

Филипович Ольга Михайловна — очный аспирант кафедры инфекционных болезней ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России

Адрес для контактов: filipowitch.olga@yandex.ru