

КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ КАК ФАКТОР ПРОФИЛАКТИКИ ВЕРТИКАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧИ ВИРУСА ГЕПАТИТА С

О.М. Филипович, Н.И. Кузнецов, Е.С. Романова

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

© О.М. Филипович, Н.И. Кузнецов, Е.С. Романова, 2016 г.

Передача вирусного гепатита С от матери к ребенку является главной причиной заражения детей. В результате вертикальной передачи вируса гепатита С в мире ежегодно инфицируется от 10 000 до 60 000 новорожденных. Вопрос о способе родоразрешения беременных женщин, инфицированных вирусом гепатита С, остается спорным и открытым. Независимо от уровня вирусной нагрузки и наличия инфицирования плаценты вирусом гепатита С нарушение трансплацентарного защитного барьера плаценты у беременных с хроническим гепатитом С не развивается.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, беременность, вирусная нагрузка вируса гепатита С, трансплацентарное инфицирование.

CESAREAN SECTION AS A FACTOR OF PREVENTION OF VERTICAL TRANSMISSION OF HEPATITIS C

O.M. Filipovich, N.I. Kuznetsov, E.S. Romanova

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St Petersburg, Russia

Hepatitis C virus transmission from mother-to-child is the main cause of infection of children. As a result of vertical transmission of HCV in the world every year between 10 000 and 60 000 newborn are newly infected. The question of the mode of delivery of pregnant infected women with the hepatitis C virus remains controversial and open. Regardless of the level of viral load and the presence of hepatitis B virus infection of the placenta C violations transplacental protective placental barrier in pregnant women with chronic hepatitis C do not develop.

Keywords: chronic hepatitis C, pregnancy, viral load of hepatitis C virus, transplacental infection.

Введение

Стабильно высокий уровень инфицированности вирусом гепатита С (ВГС) обуславливает активное вовлечение в эпидемический процесс женщин репродуктивного возраста, увеличивая риск вертикальной передачи вируса гепатита С. Передача ВГС от матери к ребенку — главная причина заражения детей. Риск развития хронического гепатита С (ХГС) в результате вертикального инфицирования составляет около 4–8 % случаев [1–5], в результате чего вирусным гепатитом С в мире ежегодно заболевает от 10 000 до 60 000 новорожденных. В $\frac{2}{3}$ случаев вертикальная передача происходит во время родов и в $\frac{1}{3}$ — внутриутробно [6–8]. К факторам вертикальной передачи вируса гепатита С относятся вирусная нагрузка матери, способ родоразрешения, акушерские факторы (амниоцентез, эпизиотомия, длительный безводный промежуток, разрывы промежности и влагалища).

В последние годы все большее внимание уделяется внутриутробному инфицированию

как фактору риска развития фетоплацентарной недостаточности. Как известно, плацента представляет самый мощный барьер, который препятствует проникновению инфекционных возбудителей и их токсинов в организм плода. Одной из основных причин развития перинатальной патологии может быть плацентарная недостаточность, которая имеет многофакторную этиологию [7–9], и в 60 % случаев приводит к развитию заболеваний в антенатальном периоде.

Основную роль в патогенезе плацентарной недостаточности отводят нарушению маточно-плацентарной перфузии, что приводит к снижению транспорта кислорода и питательных веществ через плаценту к плоду. Поскольку развитие структур и функций плаценты происходит поэтапно, патологические изменения, происходящие в плаценте, зависят от характера и времени воздействия неблагоприятных факторов. К факторам, способствующим увеличению проницаемости фетоплацентарного барьера? относятся инфекции, трофические нару-

шения плаценты, приводящие к увеличению риска инфицирования ребенка [9–11]. Однако и при сохраненной барьерной функции плаценты возможно инфицирование детей [12]. Вопрос о возможности трансплацентарной передачи вируса гепатита С при хроническом течении заболевания остается спорным, хотя известно, что неповрежденная плацента — это барьер для проникновения возбудителей [9, 11, 13, 14]. На риск вертикальной передачи вируса гепатита С может влиять и способ родоразрешения. Некоторые исследователи рассматривают плановое кесарево сечение как меру профилактики инфицирования новорожденного [11, 15]. Однако другие исследователи утверждают, что способ родоразрешения не влияет на вертикальную передачу ВГС [16].

Таким образом, на сегодняшний день вопрос о способе родоразрешения беременных женщин, инфицированных вирусом гепатита С, остается открытым.

Цель исследования — изучить вероятность вертикальной передачи вируса гепатита С при плановом кесаревом сечении у беременных с ХГС.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 114 беременных женщин с ХГС. Из них у 67 было естественное родоразрешение, у 47 — плановое кесарево сечение. Возраст обследованных женщин был в пределах 28 лет (Q1; Q3 — 24,75; 33,00). Количество беременностей в анамнезе у обследованных женщин составляло от 1 до 8 (в среднем — 3). Все беременные, включенные в исследование, не имели сопутствующей терапевтической патологии и различного рода зависимостей (наркотической, алкогольной и никотиновой). Также было обследовано 97 новорожденных детей, рожденных от матерей с ХГС. Из них 50 младенцев родились с помощью естественного родоразрешения, а 47 — путем планового кесарева сечения. Средний возраст детей, включенных в исследование, составил 19 месяцев (1 год 7 месяцев). Обследование на наличие вирусного гепатита проводили в соответствии с методическими рекомендациями Минздрава России [17]. Подтверждение ВГС-инфекции осуществлялось обнаружением маркеров вирусного гепатита С — анти-ВГС-антител методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также выявлением РНК вируса гепатита С в сыворотке крови методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Исключение гепатитов другой этиологии осуществляли с помощью ИФА-метода путем обследования пациенток на anti-HAV IgM, anti-HDV, HBsAg, anti-HBcorAb IgM и IgG и на ВГВ и ВГС методом ПЦР. Вирусологическое обследование про-

водили на тест-системах фирмы «Вектор-Бест». Кроме того, всем беременным женщинам было проведено иммуногистохимическое исследование плаценты для выявления антигенов вируса гепатита С. Иммуногистохимические (ИГХ) исследования выполнялись с применением мышинных моноклональных антител к NS3-антигену вируса гепатита С (в разведении $1/_{80}$, Novocastra Lab., Великобритания). NS3-антиген — неструктурный белок, отвечающий за репликативную активность вируса гепатита С, его обнаружение в тканях указывает на их инфицирование. Исследование проводилось с использованием ИГХ полимерной системы визуализации LabVision Quanto и аппарата для иммуногистохимического и иммуноцитохимического окрашивания Autostainer A360 (Thermo, Германия).

Для выявления инфицирования детей, рожденных от матерей с хронической ВГС-инфекцией, детям определяли РНК ВГС в сыворотке крови методом ПЦР в возрасте 6–9 месяцев, а также 18–20 месяцев.

Статистическая обработка результатов исследования выполнялась с помощью приложения SPSS for Windows. Анализ данных осуществляли с использованием теста Манна — Уитни (для сравнения двух независимых выборок), критерия χ^2 Пирсона («хи-квадрат» для анализа альтернативных распределений). Статистически достоверными считались различия при уровне $p < 0,05$. В связи с небольшим объемом выборки для описания средних использовали медиану и 25-й и 75-й процентиля (Me [Q1; Q3]).

Результаты и их обсуждение

Обследовано 114 беременных женщин с ХГС. Из них 67 с естественным способом родоразрешения и 47 с плановым кесаревым сечением. Возраст обследованных женщин был в пределах от 19 до 44 лет, средний возраст обследованных 28 лет (Q1; Q3 — 24,75; 33,00) (табл. 1).

По возрастному критерию группы обследованных женщин были сравнимы, статистических различий не получено (см. табл. 1).

В ходе исследования всем женщинам было проведено морфологическое и иммуногистохимическое исследование плаценты. Группа беременных с ХГС при естественном родоразрешении и группа с ХГС, которым проводилось плановое кесарево сечение, были сопоставимы по основным показателям, влияющим на вертикальную передачу вируса. Как представлено в табл. 2, воспалительные изменения в плаценте женщин с ХГС выявлялись в обеих группах обследованных, статистически достоверных различий между ними обнаружено не было.

Таблица 1

Распределение обследованных беременных по возрасту

Беременные с учетом способа родоразрешения	N, чел.	Возраст, лет	
		min-max	Me (Q1; Q3)
Естественные роды	67	20–40	28,00 (24,00; 31,00)
Кесарево сечение	47	19–44	29,00 (25,00; 33,00)
ИТОГО	114	19–44	28,00 (24,75; 33,00)

Таблица 2

Воспалительные изменения в плаценте обследованных беременных с хроническим гепатитом С

Беременные с учетом родоразрешения	Воспалительные процессы в плаценте (+/-)		Критерий χ^2
	есть	нет	
Естественные роды (n = 67 чел.)	66	1	$\chi^2 = 0,823; p = 0,364$
Кесарево сечение (n = 47 чел.)	45	2	
ИТОГО (n = 114 чел.)	111	3	

Группы обследованных женщин были также сопоставимы по показателям инфицирования плаценты ВГС, так как достоверных различий частоты инфицирования в зависимости от способа родоразрешения в группах выявлено не было (табл. 3).

Особое значение в трансплацентарной передаче вируса отводится уровню вирусной нагрузки вируса гепатита С. Для подтверждения данного предположения мы провели сравнительный анализ уровня вирусной нагрузки гепатита С в исследуемых группах.

Также в ходе нашей работы мы изучили зависимость инфицирования плаценты от уровня вирусной нагрузки. Было установлено, что частота инфицирования плаценты зависит от уровня вирусной нагрузки ВГС. Так в группе беременных, у которых плацента была инфицирована, уровень вирусной нагрузки был достоверно выше, чем в группе беременных с неинфицированной плацентой (табл. 5).

Таблица 3

Частота выявления инфицированности плаценты в группе с хроническим гепатитом С с учетом способа родоразрешения

Беременные с учетом способа родоразрешения	Детекция NS3 HCV в плаценте		Критерий χ^2
	есть	нет	
Естественные роды (n = 67 чел.)	56	11	$\chi^2 = 0,765; p = 0,382$
Кесарево сечение (n = 47 чел.)	42	5	
Итого (n = 114 чел.)	98	16	

Таблица 4

Распределение уровня вирусной нагрузки вируса гепатита С у беременных с учетом способа родоразрешения

Беременные с учетом способа родоразрешения	ВН ВГС РНК (\log_{10})		Критерий Манна — Уитни
	min-max	Me (Q1; Q3)	
Естественные роды (n = 67 чел.)	2,049–7,940	5,826 (4,505; 6,641)	$z = -2,012, p = 0,044$
Кесарево сечение (n = 47 чел.)	4,121–7,683	6,408 (5,382; 6,719)	

Таблица 5

Частота выявления инфицированности плаценты в зависимости от вирусной нагрузки

Детекция NS3 HCV в плаценте	N, чел. (%)	\log_{10} (ВН РНК HCV)		95 % ДИ	Критерий Манна — Уитни
		min-max	Me (Q1; Q3)		
Есть	98 (85 %)	3,37–7,94	*6,40 (5,33; 6,71)	5,83–6,51	$z = -4,780; p < 0,001$
Нет	16 (15 %)	2,05–7,32	*4,14 (3,18; 4,55)	4,44–5,71	

Примечание: * — статистически достоверный результат.

Original data

При этом были выявлены различия уровня вирусной нагрузки в сыворотке крови. В среднем уровень вирусной нагрузки был выше в группе беременных с плановым кесаревым сечением (табл. 4).

Для выявления возможной вертикальной передачи было проведено исследование крови 97 новорожденных детей от матерей с ХГС на наличие РНК ВГС в сыворотке крови методом ПЦР. Все обследованные дети были сопоставимы по возрасту. Из всей группы детей было выявлено 3 инфицированных ребенка, рожденных естественным путем ($n = 50$). В группе детей, рожденных при плановом кесаревом сечении ($n = 47$), инфицированных детей не было.

Как отмечалось, плацента является мощным защитным барьером для проникновения инфекции, поэтому чем более уязвима плацента, тем выше риск трансплацентарного проникновения инфекционного агента и инфицирования плода. При инфицировании плаценты возможно поражение нескольких структурных слоев плаценты с развитием воспалительных процессов в них.

Для исключения взаимосвязи инфицирования детей и наличия воспалительных изменений в плаценте матери мы провели сравнительный анализ данных показателей, но выявить достоверную закономерность нам не удалось (табл. 6).

Таблица 6

Взаимосвязь воспалительных изменений в плаценте обследованных женщин с инфицированием детей

ПЦР HCV у ребенка	N, чел.	Количество воспалительных процессов в плаценте		Критерий Манна — Уитни
		min-max	Me (Q1; Q3)	
Есть	3	3–5	5,00 (3,00; –)	$z = -1,690, p = 0,091$
Нет	108	1–5	3,00 (2,00; 4,00)	
ИТОГО	111	1–5	3,00 (2,00; 4,00)	

Таблица 7

Взаимосвязь детекции NS3 HCV в плаценте и инфицирования детей вирусом гепатита С

РНК HCV у ребенка	Детекция NS3 HCV в плаценте		Всего	Критерий χ^2
	есть	нет		
Есть	2*	1	3	$\chi^2 = 3,932; p = 0,047$
Нет	89*	5	94	
Всего	91	6	97	

Примечание: * — статистически достоверный результат.

В ходе нашей работы при проведении иммуногистохимического исследования плаценты женщин с ХГС у 91 женщины в плаценте был выявлен NS3-антиген вируса гепатита С. В группе здоровых детей инфицирование плаценты было установлено у 97 % матерей (табл. 7).

Проведенный анализ показал, что выраженность воспалительных изменений в плаценте и ее инфицирование вирусом гепатита С не способствуют вертикальной передачи вируса. Также факт, что инфицированная плацента не влияет на вертикальную передачу ВГС, подтверждается отсутствием инфицированных детей при проведении родов с помощью планового кесарева сечения, хотя статистически значимых различий в частоте инфицирования пла-

центы матерей, как указывалось выше, в группах с естественным способом родоразрешения и путем кесарева сечения установлено не было (см. табл. 3).

Заключение

Анализ полученных результатов позволяет сделать вывод о том, что, независимо от уровня вирусной нагрузки и наличия инфицирования плаценты вирусом гепатита С, нарушение трансплацентарного защитного барьера плаценты у беременных с ХГС не развивается, а плановое кесарево сечение позволяет снизить риск вертикального инфицирования до минимального.

Литература

1. Paternoster DM, Santarossa C, Grella P, et al. Viral load in HCV RNA-positive pregnant women. *Am J Gastroenterol.* 2001;96(9):2751-2754. doi: 10.1111/j.1572-0241.2001.04135.x.
2. Champion AL, Larouche A, Soudeyns H, et al. Pathogenesis of hepatitis C during pregnancy and childhood. *Viruses.* 2012;4:3532-3550. doi: 10.3390/v4123531.
3. 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;31:751-755. doi: 10.1002/hep.510310328.
4. Sookoian S. Effect of pregnancy on pre-existing liver disease: chronic viral hepatitis. *Ann Hepat.* 2006;5(13):190-197.
5. Zanetti AR, Tanzi E, Semprini AE. Hepatitis C in pregnancy and mother-to-infant transmission of HCV, congenital and other related infectious disease of the newborn. Ed. Isa K. Mushahwar. 2007; 153-171.
6. Sy T, Jamal MM. Epidemiology of Hepatitis C virus (HCV) infection. *Int J Med Sci.* 2006;3(2):41-46. doi: 10.7150/ijms.341.
7. Mohan P, Colvin C, et al. Clinical spectrum and histopathologic features of chronic hepatitis C infection in children. *J Pediatr.* 2007;152(2):168-174. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.11.037.
8. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, Newell ML. European Pediatric hepatitis C Virus Network / When does mother to child transmission of hepatitis c virus occur? *Arch Dic Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90 (2):156-160.
9. Тютюнник В.Л. Тактика ведения беременных при плацентарной недостаточности инфекционного генеза // Российский медицинский журнал. Мать и дитя. Акушерство и гинекология. — 2006. — № 18. — С. 1307. [Tyutyunnik VL. Taktika vedeniya beremennykh pri platsentarnoy nedostatochnosti infektsionnogo geneza. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal. Mat' i ditya. Akusherstvo i ginekologiya.* 2006;(18):1307. (In Russ.)].
10. Тютюнник В.Л. Хроническая плацентарная недостаточность при бактериальной и вирусной инфекции (патогенез, диагностика, профилактика, лечение): Автореф. дис. ... д-р мед. наук. — М., 2002. — 47 с. [Tyutyunnik VL. Khronicheskaya platsentarnaya nedostatochnost' pri bakterial'noy i virusnoy infektsii (patogenez, diagnostika, profilaktika, lechenie): [dissertation]. Moscow; 2002. 47 p. (In Russ.)].
11. Гурская Т.Ю. Беременность и хронический HCV-гепатит: вопросы патогенеза, клиники, диагностики, состояния фето-плацентарной системы: Автореф. дис. ... д-р мед. наук. — М., 2006. — 46 с. [Gurskaya TYu. Beremennost' i khronicheskiy HCV-gepatit voprosy patogeneza, kliniki, diagnostiki, sostoyaniya feto-platsentarnoy sistemy. [dissertation]. Moscow; 2006. 46 p. (In Russ.)].
12. Steinger C, Kundi M, Jatzko G, et al. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. *J Infect Dis.* 2003;187(3):345-351. doi: 10.1086/367704.
13. Benirschke K, Kaufmann P. Pathology of the human placenta. 4th ed. N.Y.: Springer; 2000. 948 p. doi: 10.1007/978-1-4757-4199-5.
14. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений. Практическое руководство. — СПб.: Элби СПб., 2002. — 352 с. [Tsinzerling VA, Mel'nikova VF. Perinatal'nye infektsii voprosy patogeneza, morfologicheskoy diagnostiki i kliniko-morfologicheskikh sopostavleniy. Prakticheskoe rukovodstvo. Saint Peterburg: Elbi SPb; 2002. 352 p. (In Russ.)].
15. Pergam SA, Wang CC, Gardella CM, et al. Pregnancy Complications Associated with Hepatitis C: Data from a 2003–2005 Washington State Bith Coort. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;191(1):38. doi: 10.1016/j.ajog.2008.03.052.
16. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis.* 2005;192:1880-1889. doi: 10.1086/497701.
17. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (с изменениями и дополнениями). — М., 2016. [Prikaz Ministerstva zdravookhraneniya RF ot 1 noyabrya 2012 g. No 572n Ob utverzhdanii

Poryadka okazaniya meditsinskoy pomoshchi po profilyu akusherstvo i ginekologiya (za isklyucheniem ispol'zovaniya vspomogatel'nykh reproduktivnykh tekhnologiy) (s izmeneniyami i dopolneniyami). Moscow; 2016. (In Russ.).

Информация об авторах

Николай Ильич Кузнецов — д-р мед. наук, профессор кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. E-mail: meri-kuz@mail.ru.

Елена Сергеевна Романова — канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. E-mail: asrom@yandex.ru.

Ольга Михайловна Филипович — очный аспирант кафедры инфекционных болезней Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. E-mail: filipowitch.olga@yandex.ru.

Information about the authors

Nikolay I. Kuznetsov — DsC, professor of the Department of Infection Diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: meri-kuz@mail.ru.

Elena S. Romanova — PhD, associate professor of the Department of Infection Diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: asrom@yandex.ru.

Olga M. Filipovich — PhD-student of the Department of Infection Diseases of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: filipowitch.olga@yandex.ru