

ПЕРИНАТАЛЬНОЕ ИНФИЦИРОВАНИЕ ВИРУСОМ ГЕПАТИТА В И С: ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЛАЦЕНТЫ

Профессор М.А. АНДРЕЙЧИН, Ю.А. РАНДЮК

*Тернопольский медицинский университет им. И.Я. Горбачевского,
Буковинская государственная медицинская академия, Черновцы*

Проведен анализ интенсивности эпидемического процесса при HBV- и HCV-инфекции. Показана роль перинатального инфицирования в распространении этих заболеваний. Рассмотрены патоморфологические механизмы трансплацентарной передачи их вирусов.

Гепатиты В и С — одна из наиболее серьезных проблем современной медицины. Они представляют угрозу здоровью, а иногда и жизни людей, наносят огромный ущерб экономике. Особенностью этих гепатитов является склонность к бессимптомному течению с манифестацией клинических признаков в более поздние сроки заболевания, уже при наличии грубых структурных изменений в печени.

По данным ВОЗ, в мире насчитывается около 2 млрд людей, инфицированных HBV, и более 200 млн — инфицированных HCV, количество хронических носителей этих вирусов составляет соответственно 400 и 150 млн человек. Каждый год регистрируется 50 млн случаев свежего заражения вирусом гепатита В [1–4].

Характерным признаком распространения HBV- и HCV-инфекции является неравномерность выявления их маркеров HBsAg и анти-HCV на разных территориях, что указывает на неодинаковую интенсивность эпидемического процесса в различных регионах мира. Географическая распространенность HBV-инфекции (по данным выявления HBsAg) условно разделяется на три зоны: с низкой частотой — 0,2–0,5% населения (Центральная и Северная Европа, Австралия); умеренной — 2–7% (Восточная Европа, Япония, Юго-Западная Азия); высокой — 8–20% (Южная Азия, Китай, Тропическая Африка). На постсоветском пространстве наиболее часто (8–10%) HBsAg выявляется в странах Средней Азии и Молдове, наименьшая (до 2,0%) — в Европейской части России и в Белоруссии. Украина относится к зоне с умеренной частотой обнаружения HBsAg: среди взрослого населения показатель составляет 2,2%, а среди беременных западных областей — 1,2% [5, 6]. Однако данные проведенных недавно в Украине эпидемиологических исследований [7] указывают на то, что действительный уровень инфицированности населения HBV в 5–6 раз выше показателей официальной статистики. Частота обнаружения анти-HCV варьирует в пределах 0,5–3% в западноевропейских странах и США, 4–20% — в Восточной Европе, Азии и Африке [3]. Более подробных данных о распространении HCV-инфекции в литературе нет, вероятно, из-за отсутствия необходимого количества исследований.

Для HBV- и HCV-инфекции характерны одни и те же пути передачи возбудителя, которые реализуются при парентеральных (в том числе немедицин-

ских) манипуляциях, гемотрансфузиях, половых контактах и от матери к ребенку. Эпидемиологическое значение указанных путей определяется этиологическими и патогенетическими особенностями каждого типа гепатита. Особое значение в распространении гепатита В имеют половой путь (около 40–45% всех случаев), парентеральный при выполнении медицинских диагностических манипуляций, которые не предусматривают повреждения кожи и слизистых оболочек, а также парентеральный при выполнении немедицинских манипуляций (бритье, маникюр, педикюр и др.) [3, 7, 8]. Риск инфицирования HCV в основном связан с переливанием крови и ее дериватов — 55%, инъекционным употреблением наркотиков — 20% и проведением гемодиализа — 12% [3, 4]. Передача HCV от матери к ребенку играет незначительную роль в распространении гепатита С, тогда как при гепатите В перинатальное инфицирование относится к основным путям передачи возбудителя.

Частота перинатального инфицирования при HBV-инфекции зависит от уровня распространения хронических форм заболевания среди взрослого населения. В регионах с низкой частотой выявления HBsAg основные пути инфицирования — парентеральный и половой, количество инфицированных новорожденных и детей раннего возраста невелико. Основную группу риска инфицирования составляют взрослые. В регионах с умеренной частотой обнаружения HBsAg в равной степени определяется как вертикальный путь заражения, так и инфицирование взрослых. В регионах с высокой частотой выявления HBsAg почти во всех случаях инфицирование происходит в перинатальном периоде или в раннем детском возрасте [9].

Передача HBV от матери к ребенку в 90–95% случаев осуществляется в интранатальном периоде [10, 11]. Инфицирование ребенка во время родов происходит главным образом вследствие попадания материнской крови на поверхностные садины и конъюнктивы плода, а также заглатывания им околоплодных вод. Возможно проникновение возбудителя через пупочную вену в результате разрыва мелких сосудов плаценты. Доказательством преимущественно интранатального инфицирования служат наличие HBV в вагинальном секрете, амниотической жидкости, аспирате содержимого желудка новорожденных, пуповинной крови, а также выявление иммунологиче-

ских и вирусологических признаков заражения в возрасте до 3 мес [12 — 14].

В 5–10–15% случаев заражение HBV происходит в пре- и интранатальном периодах, что подтверждает возможность трансплацентарной передачи HBV [10, 11]. Наиболее вероятные сроки внутриутробного инфицирования плода точно не установлены. Долгое время считалось, что трансплацентарная передача HBV осуществляется, как правило, в III триместре беременности. Исходя из этого исключали возможность заражения плода у женщин, которые перенесли острый гепатит В в ранние сроки беременности. В настоящее время это утверждение пересматривается, поскольку методами молекулярно-биологической диагностики доказана инфицированность печени плодов в разные сроки беременности [15]. Как свидетельствуют данные литературы [14], у женщин, перенесших острый гепатит В в I–II триместре беременности, вероятность трансплацентарной передачи возбудителя составляет около 10%. У женщин, заболевших острым гепатитом В в более поздние сроки, этот показатель намного выше — 30–60%.

Вместе с тем существует гипотеза [10] способности HBV поражать сперматозоиды и интегрироваться с ДНК внутренних органов эмбриона. Считается, что инфицированные таким образом дети к 20-летнему возрасту умирают от цирроза печени или гепатоцеллюлярной карциномы.

При хроническом гепатите В частота перинатального инфицирования определяется не столько наличием у матери клинической симптоматики, сколько активностью репликации вируса. Риск заражения ребенка у HBsAg-положительных женщин при отсутствии HBeAg составляет 2–15% и возрастает до 80–90%, если у матери выявляется этот антиген [13, 16]. В зависимости от серологического спектра маркеров HBV риск перинатального инфицирования колеблется, составляя 10% у HBsAg/анти-HBe-положительных, 30% у HBeAg/анти-HBe-негативных и 85–95% у HBeAg-положительных женщин [17]. Если рассматривать приведенные данные с учетом фаз течения хронической HBV-инфекции, то наиболее опасными в отношении инфицирования плода представляются фазы иммунологической толерантности, иммунологического клиренса и в меньшей степени — фаза реактивации вирусной репликации. Среди возможных вариантов течения хронической HBV-инфекции значительный риск передачи HBV плоду, по-видимому, существует только у HBsAg-положительных женщин со стойкой и периодически подавленной вирусной репликацией. Женщин с неактивным носительством HBsAg можно отнести к группе наименьшего риска по перинатальному инфицированию, однако вероятность заражения плода у них будет значительно возрастать в случае реактивации вирусной репликации. Следует заметить, что в литературе нет сведений о частоте перинатального инфицирования у женщин с отсутствием HBeAg, но с высокой репликативной активностью вируса, определяемой методом ПЦР. В связи с этим невозможно сделать какие-либо выводы в отношении вертикального заражения детей при HBV-инфекции, вызванной мутированными штаммами вируса, в том

числе и при наиболее изученном HBeAg-негативном ХГВ. Этот вопрос, как и многие другие, требует дальнейшего исследования.

Вероятность заражения новорожденных в раннем неонатальном периоде считается очень низкой. О возможности постнатального инфицирования свидетельствует наличие HBV в грудном молоке и крови матери, которая выделяется из трещин вокруг сосков. Несмотря на наличие HBV в грудном молоке, клинические исследования [13, 16, 18] не выявляют разницы в частоте заражения детей, находящихся на грудном и искусственном вскармливании. Вместе с тем постнатальному инфицированию детей, рожденных от HBsAg/анти-HBe-положительных матерей, будут препятствовать материнские анти-HBeIgG, которые ребенок получает трансплацентарно и с грудным молоком [19]. Надежно препятствует инфицированию детей в интра- и постнатальном периодах вакцинация.

Более чем у 90% новорожденных, перинатально инфицированных HBV, заболевание приобретает хроническое течение [12, 18, 19]. Хроническая HBV-инфекция у этих детей характеризуется высокой репликативной активностью вируса, но незначительным поражением печени [19]. Предполагается, что HBeAg, который обладает незначительной молекулярной массой, способен проходить через плацентарный барьер и вызывать состояние иммунологической толерантности у плода [20]. У детей, рожденных от HBsAg/анти-HBe-положительных матерей, возникает острый гепатит В, который обычно заканчивается выздоровлением, но возможно развитие тяжелых и даже фульминантных форм болезни [18].

Среди вариантов перинатального инфицирования HBV наибольшую опасность для развития плода и здоровья новорожденного представляет пренатальное заражение независимо от формы HBV-инфекции, которой болела или болеет мать. Дети, инфицированные во время беременности, часто рождаются недоношенными, в состоянии гипоксии. В дальнейшем 25% из них отстают в общем развитии, имеют повышенную восприимчивость к разным заболеваниям [10]. Вакцинация в случаях пренатального инфицирования не предохраняет от развития заболевания.

Частота вертикальной передачи HCV составляет в среднем 5–10% [3]. Риск внутриутробного инфицирования возрастает с увеличением уровня вирусемии у матери. В регионах с умеренной интенсивностью эпидемического процесса частота перинатального инфицирования составляет 10,5%, если у матери обнаруживается РНК-HCV, и 5,7% — если выявляется только анти-HCV [21]. По некоторым данным [22], частота инфицирования новорожденных возрастает до 40%, если у беременной вместе с РНК-HCV определяются антитела к ВИЧ. Взаимосвязь между генотипом HCV, клинической картиной гепатита С у матери и частотой перинатального инфицирования не прослеживается.

Инфицирование HCV, как и HBV, может происходить во время родов, в пре- и постнатальном периодах. Механизмы интранатального инфицирования HCV сходны с HBV-инфекцией, разница заключается лишь в том, что инфицирующая доза вируса при HCV-ин-

фекции значительно выше, соответственно заражение плода происходит значительно реже. Возможность трансплацентарного заражения плода подтверждена результатами клинических исследований, согласно которым РНК-НСV определялась в сыворотке крови детей сразу после их рождения. РНК-НСV в незначительном количестве обнаруживается в грудном молоке, однако считается, что грудное вскармливание не увеличивает риск инфицирования новорожденных.

У всех детей, рожденных от матерей с НCV-инфекцией, в сыворотке крови обнаруживаются материнские анти-НСV. Предполагается, что они предотвращают инфицирование плода. У неинфицированных детей материнские анти-НСV на протяжении года исчезают. У 90% инфицированных детей в возрасте 1–3 мес обнаруживается РНК-НСV [12, 23]. Как и при HBV-инфекции, у большинства детей, перинатально инфицированных НCV, развивается хронический гепатит с латентным течением и минимальной активностью. Но следует отметить, что перинатальное инфицирование НCV пока изучено недостаточно.

При рассмотрении эпидемиологических и клинических аспектов перинатального инфицирования HBV и НCV закономерно возникает вопрос о патоморфологических механизмах передачи этих возбудителей. Если механизмы интра- и постнатального инфицирования ясны и достаточно просты для понимания, то механизмы трансплацентарной передачи HBV и НCV в пренатальном периоде требуют более глубокого изучения и анализа.

Известно, что неповрежденная плацента является тем барьером, который препятствует проникновению возбудителей болезней и их токсинов в организм плода [24, 25]. Однако в литературе отсутствуют подробные описания гистологических изменений в плаценте при вирусных гепатитах. Скорее всего, это обусловлено тем, что в ранних публикациях Н. Fox [26] утверждалась невозможность поражения плаценты вирусами гепатитов из-за отсутствия в ней рецепторов, необходимых для проникновения вирусов. К. Benirschke, Р. Kaufmann [24] подтвердили, что даже при тяжелых формах гепатитов в плаценте не отмечается существенных морфологических изменений, кроме усиленного отложения билирубина. Отсюда следует, что частота перинатального инфицирования, в частности HBV, должна быть одинаковой при разных формах HBV-инфекции, поскольку достаточная для инфицирования репликативная активность вируса определяется даже у неактивных носителей HBsAg. В действительности риск перинатального инфицирования зависит от наличия у женщины тех или иных серологических маркеров HBV, что указывает на существование определенных препятствий для его прохождения через плаценту. Данные обстоятельства послужили толчком к углубленным гистоморфологическим исследованиям плаценты при вирусных гепатитах.

В настоящее время однозначно установлено отрицательное влияние гепатотропных вирусов, в частности HBV и НCV, на структуру и функцию плаценты [25, 27–30]. При иммуногистохимическом исследовании антигены вирусов гепатита В (как правило, при наличии в крови матери HBeAg) и С определяются

в строме, на поверхности створочных и терминальных ворсин, а также в децидуальных клетках. Инфицированность HBV эндотелиальных клеток капилляров ворсин плаценты в третьем триместре беременности наблюдается у 45% HBsAg-положительных женщин, проживающих в регионах с высокой частотой выявления этого антигена среди населения [25, 27].

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что авторы сообщений указывают на разнообразные структурные и функциональные изменения последа при гепатитах. Одни отмечают выраженные циркуляторные, компенсаторные и дистрофические изменения [28], другие обращают внимание на развитие воспалительных процессов в плаценте, которые в большинстве случаев свидетельствуют о нарушении ее проницаемости [29]. В.А. Цинзерлинг и В.Ф. Мельникова [25] детально изучали морфологические изменения в последах женщин с хроническими гепатитами В, С, В+С и носителей HBsAg. По их мнению, при HBV- и НCV-инфекции наиболее типичными изменениями являются эндovasкулиты мелких и крупных сосудов децидуальной оболочки и створочных ворсин, а компенсаторные и инволютивно-дистрофические изменения имеют умеренный или слабо выраженный характер. Этиология плацентита во всех случаях расценивалась авторами как смешанная.

Необходимо отметить, что морфологические исследования плаценты при гепатитах в большинстве случаев проводились без учета современных представлений об особенностях течения HBV- и НCV-инфекции. Это не позволяет провести сопоставительный анализ структурных и функциональных изменений в плаценте с существующим риском перинатального инфицирования. Тем не менее имеющиеся данные [30] указывают на существование определенной зависимости между структурными и функциональными изменениями в плаценте и клиническим течением HBV-инфекции. У женщин с хронической HBV-инфекцией при наличии маркеров репликативной активности (HBeAg, анти-HBeIgM) признаки воспаления плаценты выявлялись с частотой 45,5%, а частота развития хронической плацентарной недостаточности составляла 81,8%, причем наблюдались только субкомпенсированные и декомпенсированные ее формы. У женщин с хронической HBV-инфекцией при отсутствии маркеров репликативной активности воспаление плаценты обнаружено в 16,7% случаев, а хроническая плацентарная недостаточность, в основном субкомпенсированная и только изредка компенсированная, — в 50%. У женщин, первично инфицированных HBV, у которых во время беременности или сразу после нее происходила сероконверсия HBsAg с появлением анти-HBs, во всех случаях отмечалась компенсированная форма хронической плацентарной недостаточности, а частота выявления признаков воспаления плаценты не отличалась от популяционного уровня и составляла 9,5%.

Учитывая изложенные данные, можно заключить, что у женщин с HBV- и НCV-инфекцией возникают разнообразные структурные и функциональные изменения в плаценте, характер и глубина которых зависят от репликативной активности возбудителей. Более

тяжелые нарушения морфофункционального состояния плаценты наступают при репликативной форме инфекции. Плацентиты как наиболее объективный признак нарушения проницаемости плаценты не являются строго специфическими для гепатита.

Сопоставляя данные о частоте перинатального ин-

фицирования плода с наличием тех или иных структурных и функциональных изменений в плаценте, с определенной долей уверенности можно полагать, что эти изменения являются морфологической основой трансплацентарной передачи вирусов гепатита В и С.

Л и т е р а т у р а

1. *Абдурахманов Д.Т.* Латентная HBV-инфекция в патогенезе хронических заболеваний печени // Рос. журн. гастроэнт., гепатол., колопроктол.— 2002.— № 6.— С. 31–37.
2. *Гамазин Ю.О.* Активна імунопрофілактика гепатиту В — проблеми та перспективи // Укр. мед. часопис.— 1998.— №3 (5)— С. 127–130.
3. *Белозеров Е.С., Иоанниди Е.А.* Вирусный гепатит.— М.: АПП «Джангар», 2004.— 160 с.
4. *Львов Д.К.* Вирусные гепатиты от А до G // Журн. микробиол.— 1997.— № 1.— С. 70–77.
5. *Балаян М.С., Михайлов М.І.* Енциклопедичний словник — вірусні гепатити / За ред. Б.А. Гересуна.— Львів: ЛДМУ, 2000.— 584 с.
6. *Бесєдін В.М., Герасун Б.А., Шевченко Л.Ю.* Жовтяниця у вагітних.— Львів: ЛДМУ, 1999.— 240 с.
7. Епідеміологічна характеристика гепатиту В в Україні і шляхи підвищення ефективності його профілактики / А.Л. Гураль, В.Ф. Марієвський, Т.А. Сергєєва та ін. // Інфекційні хвороби.— 2003.— № 2.— С. 35–42.
8. *Михайлов М.І., Потятинник О.Н., Гомберг М.А.* Половой путь передачи вирусных гепатитов // Инфекции, передаваемые половым путем.— 2002.— № 6.— С. 3–11.
9. Современные представления о хронической HBV-инфекции / В.В. Горбаков, Х.И. Абдулаева, А.Л. Раков и др. // Гепатология.— 2003.— № 2.— С. 54–63.
10. *Шехтман М.М.* Острые вирусные гепатиты: перинатальные исходы // Акушерство и гинекология.— 2000.— № 4.— С. 3–6.
11. *Андрейчин М.А.* Вірусні гепатити: Лекція.— Тернопіль: Укрмедкнига, 2001.— 52 с.
12. *Игнатова Т.И.* Хронический вирусный гепатит и беременность // Врач.— 2002.— № 8.— С. 10–12.
13. *Shiraki K.* Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention // J. Gastroenterol. Hepatol.— 2000.— Vol. 15. Suppl.—P. E11–E15.
14. *Фарбер Н.А., Мартынов К.А., Гуртовой Б.Л.* Вирусные гепатиты у беременных.— М.: Медицина, 1990.— 208 с.
15. The role of transplacental hepatitis B core antibody in the mother-to-infant transmission of hepatitis B virus / M.H. Chang, H.Y. Hsu, M.H. Huang et al. // J. Hepatol.— 1996.— Vol. 24.— P. 674–679.
16. *Michelsen P.P., van Damme P.* Viral Hepatitis and pregnancy // Acta Gastroenterol. Belg.— 1999.— Vol. 62.— P. 21–29.
17. *Sherlock S.* Vaccine.— 1990.— Vol. 8, suppl.— P. 6–9.
18. *Коганов Б.С.* Вирусный гепатит В: достижения и проблемы // Рос. педиатр. журн.— 1998.— № 1.— С. 50–60.
19. *Апросина З.Г., Серов В.В.* Патогенез хронического гепатита В // Арх. патол.— 2001.— Т. 63, № 2.— С. 58–62.
20. *Абдурахманов Д.Т.* Клинико-биологическое значение мутаций генома вируса гепатита В // Клини. мед.— 2001.— Т. 79, № 12.— С. 9–12.
21. *Шахгельдян И.В.* Вирусные гепатиты В и С в России: эпидемиологическая характеристика и основные направления их профилактики // Инфекции, передаваемые половым путем.— 2002.— № 6.— С. 14–17.
22. Hepatitis C virus infection in family setting / V. Guadagnino, T. Stroffolino, A. Focca et al. // Eur. J. Epidemiol.— 1998.— Vol. 14.— P. 229–232.
23. *Zanetti A.R., Tanci E., Newell M.L.* Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus // J. Hepatol.— 1999.— Vol. 31, suppl. 1.— P. 96–100.
24. *Benirschke K., Kaufmann P.* Pathology of the human placenta.— 4th ed.— 2000.— N. Y.: Springer.— 948 p.
25. *Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф.* Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений): Практ. руковод.— С.Пб.: Элби С.Пб.— 2002.— 352 с.
26. *Fox H.* // Major problems in Pathology. Vol.7: Pathology of the Placenta.— Philadelphia, 1978.— P. 286–325.
27. *Kraus F.T.* Perinatal pathology, the placenta and litigation // Human pathology.— 2003.— Vol. 34, № 6.— P. 517–520.
28. *Грищенко В.И., Танько О.П., Омельченко О.А.* Комплексные исследования морфофункционального состояния плаценты у беременных с хроническим персистирующим гепатитом // Эксп. и клин. мед.— 1999.— № 4.— С. 87–89.
29. *Олійник Н.М.* Клініко-морфологічна і функціональна характеристика фетоплацентарного комплексу у вагітних з гострим вірусним гепатитом В // Вісн. Сумського держ. ун-ту.— 2001.— № 12.— С. 82–86.
30. *Рандюк Ю.О., Давиденко І.С.* Вплив безсимптомних форм HBV-вірусної інфекції на морфологічний стан плаценти // Інфекційні хвороби.— 2004.— № 2.— С. 17–20.

Поступила 11.03.2005

PERINATAL INFECTION WITH HEPATITIS B AND C VIRUS: PATHOMORPHOLOGICAL MECHANISMS AND MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE PLACENTA

M.A. Andreychin, Yu.A. Randiuk

S u m m a r y

The authors analyze the intensity of the epidemic process in HBV and HCV infection. The role of perianal infection in the disease occurrence is shown. Pathomorphological mechanisms of transplacental infection with the virus are discussed.