

Л.Б. Кистенева,
В.В. Малиновская,
О.В. Паршина, Т.С. Гусева,
В.С. Сускова,
В.И. Емец,
С.Г. Чешик, Н.А. Малышев

НИИ вирусологии
им. Д.И. Ивановского
РАМН, НИИ эпидемиологии
и микробиологии им.
Н.Ф. Гамалея РАМН, ФНЦ
трансплантологии и
искусственных органов
им. акад. В.И. Шумакова
Минздравсоцразвития РФ,
Инфекционная клиническая
больница №1, Москва

Разработка системы лечебно-профилактических мер по предупреждению перинатального инфицирования HCV-инфекцией

Вирусная HCV-инфекция является чрезвычайно актуальной проблемой для всего населения планеты. Вертикальная передача вируса гепатита С в проблеме этой инфекции занимает особое место, так как перинатальное инфицирование HCV ведет не только к заболеванию новорожденных и детей раннего возраста, но и к поддержанию циркуляции и сохранению вируса в популяции.

В начале 90-х гг. XX в. возможность вертикального заражения HCV считали спорной (1). Однако позднее рядом авторов было установлено, что в 4-10% случаев возможна передача вируса ребенку, если у матерей имеются антитела к HCV, а при наличии РНК HCV этот показатель возрастает до 33% (2-6). Особого внимания заслуживают факторы риска, способствующие вертикальной передаче вируса (социальные, клиничко-биохимические, акушерские, вирусные и прочие). По данным О.Н. Ершовой, при коинфекции ВИЧ и HCV частота перинатальной трансмиссии вируса гепатита С возрастает до 18% (7).

По данным ряда исследователей, большинство случаев рождения детей женщинами, инфицированными HCV, сопровождается пассивным переносом материнских антител трансплацентарно и при достоверной инфекции у новорожденного может обуславливать, помимо наличия у него антител, позитивные результаты тестов на РНК HCV (6, 8).

В повседневной клинической практике педиатры поставлены перед необходимостью ранней диагностики перинатального инфицирования вирусом гепатита С (9). Клинические

проявления внутриутробной HCV-инфекции имеют в основном неспецифический характер и зависят от срока гестации, количества и вирулентности возбудителя, пути инфицирования.

Часто инфекция новорожденных протекает в хронической форме, однако особенности ее динамики изучены недостаточно ввиду малого количества долговременных исследований.

Матери, инфицированные вирусом гепатита С, передают ребенку чаще всего антитела, иногда в сочетании с вирусом. Однако вопрос о протективной роли пассивно переданных антител по-прежнему остается нерешенным. Гуморальный ответ при HCV-инфекции выражен слабо и не приводит к формированию протективного иммунитета.

Лечение детей с перинатальной HCV-инфекцией – сложный и недостаточно изученный вопрос. Практически только в последние годы появились отдельные работы, посвященные этому вопросу. В работах отечественных инфекционистов для лечения детей использовался Виферон. По данным Л.Г. Горячевой (2005), Виферон давал положительный эффект только при назначении в ранние сроки инфекции (дети до 3 лет жизни), а у детей старше 3 лет лечение оказалось неэффективным. Применение Циклоферона (индуктора интерферона) в сочетании с Вифероном привело к полной ремиссии у 25% больных (10).

По данным И.А. Московской (2007), из 24 детей с признаками перинатального инфицирования HCV, не получавших Виферон в возрасте до 1 года, хронический гепатит С (ХГС) сформировался у 12 (50%). Из 87 детей, получавших Виферон, ХГС развился у 7 (8%). У детей, поступивших

под наблюдение в возрасте старше 1 года и получивших Виферон по поводу сформировавшегося гепатита С (6 пациентов), стойкий вирусологический эффект был получен в одном случае. В силу низкой эффективности Виферона у детей с уже сформировавшимся ХГС назначение препарата, по мнению автора, целесообразно только при обнаружении признаков транзитной виремии (9).

Таким образом, в настоящее время разработка вопросов интерферонотерапии перинатальной HCV-инфекции находится на начальном этапе, и требуются дальнейшие усилия по установлению эффективности и разработке тактики лечения этой группы пациентов.

В течение 5 лет нами проводилось клиничко-лабораторное наблюдение за 238 детьми, рожденными матерями с хронической HCV-инфекцией.

Схема скрининга детей из группы риска вертикальной передачи HCV учитывала уровень виремии матери. У детей, рожденных женщинами, у которых в сыворотке присутствует HCV РНК, в 3 месяца проверяли уровень АлАТ и наличие РНК HCV. Обнаружение РНК HCV у ребенка позволяло считать ребенка инфицированным, если виремия подтверждалась в течение года при повторном анализе. В случае отсутствия РНК HCV и повышенном уровне АлАТ были рекомендованы повторные анализы на РНК HCV в 6 и 12 месяцев и на присутствие антител в 18 месяцев.

Сохранение анти-HCV-антител в сыворотке при нормальном уровне АлАТ у детей старше 18 месяцев, у которых никогда не обнаруживалась виремия, скорее всего, свидетельствовало о том, что ребенок пере-

нес инфекцию HCV. Дети, рожденные HCV-инфицированными, но РНК HCV-негативными женщинами, также обследовались в возрасте 3, 6, 12 и 18 месяцев. При нормальных показателях АЛТ и отсутствии анти-HCV в возрасте 18 месяцев наблюдение прекращалось.

В перечень стандартных лабораторных методов обследования входили клинический и биохимический анализы крови (определение уровня общего белка, билирубина, глюкозы, активности гепатоцеллюлярных ферментов (АСТ, АЛТ), щелочной фосфатазы, тимоловой пробы, маркера гепатита С (анти-HCV). Исследования проводили в клинической и биохимической лабораториях Инфекционной клинической больницы №1 г. Москвы. Диагностика HCV-инфекции была основана на определении специфических антител к HCV в сыворотке крови методом ИФА и выявлении РНК HCV в сыворотке крови. Персистенция анти-HCV-антител констатируется у всех новорожденных.

Для выявления наиболее значимых факторов риска перинатального HCV-инфицирования на 3-5 сутки были детально проанализированы особенности иммунограммы и показатели функционирования системы ИФН детей от матерей с HCV-инфекцией.

У новорожденных от HCV-инфицированных матерей выявлены следующие изменения иммунограммы: относительное и абсолютное содержание лимфоцитов в периферической крови повышено по сравнению со здоровыми новорожденными; среднее значение абсолютного количества Т-хелперов (CD4+) было достоверно выше у детей инфицированных пациенток; отмечена тенденция к увеличению абсолютного количества нормальных киллеров (лимфоцитов с маркером CD16); достоверное повышение относительного и абсолютного числа CD25+клеток, независимо от формы заболевания у матерей; достоверное увеличение концентрации IgG, тенденция к снижению уровня ЦИК.

При анализе интерферонового статуса у новорожденных от HCV-инфицированных матерей выявлено, что содержание α -ИФН в сыворотке крови детей от инфицированных матерей и уровень спонтанной продукции интерферона были достоверно

Таблица 1. Показатели продукции α -ИФН (пг/мл) у новорожденных от здоровых матерей и матерей с HCV-инфекцией

Группы обследования	n	Содержание в плазме	Спонтанная продукция	Индукцированная продукция
		Mediana (LQ; UQ)	Mediana (LQ; UQ)	Mediana (LQ; UQ)
HCV-инфекция	46	15,0** (15,0; 20,0)	15,0** (10,0; 20,0)	223,5 (108,6; 430,8)
Здоровые	26	10,0 (7,5; 10,0)	10,0 (7,5; 10,0)	260,4 (170,4; 349,7)

* Достоверное отличие значения показателя в основной группе и группе сравнения ($p < 0,05$). ** $p < 0,01$.

Таблица 2. Показатели продукции γ -ИФН (пг/мл) у новорожденных от здоровых матерей и матерей с HCV-инфекцией

Группы обследования	n	Содержание в плазме	Спонтанная продукция	Индукцированная продукция
		Mediana (LQ; UQ)	Mediana (LQ; UQ)	Mediana (LQ; UQ)
HCV-инфекция	68	3,0 (3,0; 3,0)	3,6** (3,0; 17,5)	18,3* (3,0; 50,4)
Здоровые	26	3,0 (3,0; 3,0)	3,0 (3,0; 3,0)	7,6 (3,0; 15,5)

* Достоверное отличие значения показателя в основной группе и группе сравнения ($p < 0,05$). ** $p < 0,01$.

выше показателей детей, родившихся у практически здоровых родильниц. Индуцированная продукция α -ИФН у новорожденных от матерей с HCV-инфекцией соответствовала условной норме (таблица 1).

Уровень спонтанной и индуцированной продукции γ -ИФН достоверно превышал показатели, полученные при обследовании детей от практически здоровых родильниц (таблица 2).

В большинстве случаев заболевание у перинатально инфицированных детей младшего возраста протекает как первично хронический процесс, что связано с незрелостью как врожденного, так и адаптивного противовирусного иммунного ответа.

Клинические проявления ВГС чаще всего минимальны, характеризуются умеренной гепатомегалией с минимальной (или отсутствовавшей) биохимической активностью, в редких случаях может быть субфебрилитет, длительное немотивированное недомогание, нерезко выраженные диспептические и абдоминальные жалобы.

С возрастом больных увеличивается и частота астеновегетативного, диспептического, геморрагического синдромов, спленомегалии, гипоальбуминемии, гипергаммаглобулинемии, а также внепеченочных проявлений, знаменуя переход в цирротическую фазу.

В течение 18 месяцев наблюдения за 238 детьми, родившимися у HCV-позитивных матерей, у 9 младенцев документировано перинатальное инфицирование вирусом гепатита С, что составило 3,8%. При этом хронический гепатит С в возрасте 18 месяцев

констатирован у 7 детей из 9 инфицированных HCV. У 2 детей перинатальная HCV-инфекция протекала как острый гепатит с 4-10-кратным повышением АсАТ и АлАТ, с гипербилирубинемией, обнаружением анти-HCV антител и РНК HCV, с затяжным течением и исходом в выздоровление. В 2 случаях произошло спонтанное исчезновение РНК HCV.

У детей в возрасте 18 месяцев для констатации инфицирования HCV уже достаточно выявления анти-HCV-антител класса IgG в сыворотке крови, так как к этому времени происходит освобождение от транзиторных материнских антител. В то же время для определения формы HCV-инфекции у матери и ребенка необходимо выявление РНК вируса, а для верификации перинатальной передачи HCV – определение его генотипа.

Контроль наличия РНК HCV и серологических маркеров HCV-инфекции у наблюдавшихся детей является оптимальным способом прогнозирования реализации перинатального инфицирования.

Инфицирование новорожденных вирусом гепатита С чаще всего является результатом вертикальной передачи вируса от матери, как правило, от матери с вирусемией, причем частота передачи, вероятно, коррелирует с вирусной нагрузкой, хотя при рассмотрении каждого конкретного случая уровень вирусемии не может считаться предиктором инфицирования ребенка.

Присутствие РНК HCV в сыворотке новорожденных сразу после рождения имеет высокую прогностическую и диагностическую ценность для ранней идентификации ХГС у детей. ➡

Таблица 3. Динамика элиминации анти-HCV-антител у детей, получавших Виферон (основная группа) и не получавших (группа сравнения), %

Группы	Новорожденные	3 мес.	6 мес.	12 мес.	18 мес.
Основная группа, n = 41	100	93	68	18	0
Группа сравнения, n = 60	100	96	70	21	6

Дети, родившиеся у HCV-инфицированных матерей, даже при отсутствии у них явных клинических нарушений нуждаются в длительных последующих наблюдениях.

На ранних стадиях перинатально приобретенная HCV-инфекция характеризуется разной степени выраженности отклонениями от нормы уровня АЛТ, свидетельствующими об активном взаимодействии между множеством факторов защиты организма хозяина и факторами патогенности вируса. Частота хронизации инфекции является высокой, однако связанное с инфекцией заболевание печени, как правило, не является тяжелым. По данным ряда исследователей, высокий уровень АЛТ в начале заболевания представляется связанным с более высокой вероятностью выхода в биохимическую ремиссию и исчезновения виремии в период наблюдения.

Ни у кого из наблюдавшихся нами детей ятрогенный путь заражения заподозрен не был.

Поскольку применение препаратов интерферона эффективно как при лечении заболеваний, вызванных персистирующей инфекцией, так и для профилактики инфицирования ребенка, мы назначали детям, родившимся от HCV-инфицированных матерей, курс препарата Виферон® 150000 МЕ. Виферон был нами выбран в качестве основного иммуномодулирующего медикаментозного средства ввиду его эффективного противовирусного действия, подтвержденного многочисленными литературными данными, хорошей переносимости и

безопасности использования у детей первого года жизни, доказанных клиническим опытом, неинвазивности введения, возможности точной дозировки препарата.

При решении вопроса об оптимальной динамике контрольного обследования учитывали ряд особенностей иммунного статуса новорожденных и детей первых лет жизни: незрелость иммунитета и выраженную физиологическую динамику иммунологических показателей у детей первых лет жизни; высокое содержание специфических анти-HCV-антител в сыворотке крови новорожденных, переданных трансплацентарно от анти-HCV-позитивных матерей; иммуносупрессивность препаратов интерферона, и в частности Виферона; относительную инертность изменения основных иммунологических показателей *in vivo*.

Одним из наиболее весомых доказательств протективного эффекта Виферона является анализ динамики выявления антител к HCV. Нами были проанализированы результаты обследования 41 ребенка, получавшего Виферон (основная группа), и 60 детей, не прошедших курс виферонотерапии (группа сравнения) (таблица 3). Критерием отбора детей в этот фрагмент исследования было обязательное исследование анти-HCV-антител в сыворотке крови во всех «рабочих точках» периода наблюдения, то есть в первые дни жизни, 3, 6, 12 и 18 месяцев.

Данные, представленные в таблице 3, показывают, что в период новорожденности (3-5 сутки жизни) у всех 100% детей обеих групп были выявлены анти-HCV-антитела. Однако уже

в возрасте 3 месяцев наблюдается различие в частоте положительных проб в основной группе и группе сравнения, величина которого сохраняется в течение первого года жизни. В возрасте 1,5 лет величина различия показателя возрастает в 2 раза, при этом у детей основной группы происходит полная элиминация материнских антител. У 6% детей группы сравнения выявляются специфические антитела к антигенам гепатита С, что предполагает перинатальное инфицирование и соответствует литературным данным о частоте передачи инфекции от матери к плоду. Ни один из 9 детей с подтвержденным нахождением вирусной РНК фактом перинатального инфицирования вирусом гепатита С не получал Виферон.

Результаты нашего наблюдения за 238 детьми, рожденными женщинами с HCV-инфекцией, подтвердили протективный эффект проведенного курса Виферона в течение первых 12 недель жизни.

В повседневной клинической практике установление факта передачи HCV новорожденному – чрезвычайно важная и ответственная задача. Подтверждение или исключение инфицирования ребенка определяет тактику его наблюдения, индивидуальный календарь прививок, прогноз. В плане оценки эпидемиологической ситуации частота вертикальной трансмиссии HCV от матерей играет решающую роль в прогнозировании инфекции в следующих поколениях.

Учитывая результаты собственных исследований и литературных данных, считаем правомерным применение α -интерферона, в частности, Виферона, у детей, рожденных от матерей, инфицированных гепатитом С, сразу после рождения, несмотря на отсутствие клинических проявлений инфекции. 

Литература

- Kuroki T., Nishiguchi S., Fukuda K. Transmission of hepatitis C virus from mothers with chronic hepatitis C without human immunodeficiency virus // *J Infect Dis.* 1992; Nov, 166, 5: 1192-3.
- Шахгильдян И.В., Ершова О.Н., Кузин С.Н. и др. Современная эпидемиологическая характеристика гепатита С в Российской Федерации и пути совершенствования профилактики этой инфекции / Тез. 7 Росс. научно-практ. конф. «Вирусные гепатиты – эпидемиология, диагностика, лечение и профилактика». М., 2007. С. 168-171.
- Benaglia G., Dodi I., Tanzi M.L. et al. Vertical transmission of the hepatitis C virus *Acta Biomed Ateneo Parmense.* 2000; 71 Suppl 1: 559-62.
- Raptopoulou-Gigi M., Orphanon E., Lalla T.H. et al. Prevalence of hepatitis C virus infection in a cohort of pregnant women in northern Greece and transmission of HCV from mother to child // *Eur J Epidemiol.* 2001; 17(3): 263-6.
- Roberts E.A., Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection // *Hepatology.* 2002; Nov, 36 (5 Suppl 1): S106-13.
- Steininger 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; Feb 1, 187(3): 345-51. *Epub* 2003; Jan 8.
- Ершова О.Н. Современные проявления эпидемического процесса гепатита С, активность естественных путей передачи и совершенствование профилактики этой инфекции. Автореф. дис. д.м.н. М., 2006. 47 с.
- Resti M., Azzari C., Mannelli F. et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. *BMJ* 1998, 317: 437-441.
- Московская И.А. Болезни печени у детей. Тула, 2007. 532 с.
- Горячева Л.Г. HB- и HС-вирусные инфекции у детей, инфицированных в раннем возрасте. Автореф. дис.... д.м.н. М., 2005. 46 с.

ГЕРПЕС И ЦИТОМЕГАЛИЯ

ВИРУСНЫЕ ГЕПАТИТЫ В, С, D

ХЛАМИДИОЗ, МИКОПЛАЗМОЗ

УРЕАПЛАЗМОЗ

УРОГЕНИТАЛЬНЫЕ И

БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ИНФЕКЦИИ

ПИЕЛОНЕФРИТ

ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

ДИСБАКТЕРИОЗ

ЭНДОМЕТРИОЗ И

ВУЛЬВОВАГИНИТ

МЕНИНГИТЫ

КАНДИДОЗ

ГРИПП И ОРВИ



суппозитории мазь и гель **ВИФЕРОН®**

ИНТЕРФЕРОН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ РЕКОМБИНАНТНЫЙ АЛЬФА-2
С АНТИОКСИДАНТНЫМ КОМПЛЕКСОМ

- Препарат разрешен к применению у беременных женщин и новорожденных детей
- Не вызывает побочных эффектов, имеет минимум противопоказаний и хорошо совместим с другими лекарствами
- Эффективность подтверждена ведущими клиницистами



ферон

ПРОИЗВОДСТВО ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Производитель ООО «ФЕРОН»

123098 г.Москва, ул. Гамалеи, дом 18, корп. А

ГУ НИИ эпидемиологии и микробиологии

им. Н.Ф. Гамалеи РАМН

тел/факс (495/499) 193-3060, 193-4332, 193-5558

e-mail: viferon@rol.ru www.viferon.su www.interferon.su