

Zakażenia wertykalne HBV i HCV

Mother-to-child HBV and HCV transmission

Małgorzata Pawłowska, Waldemar Halota

Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, Bydgoszcz

Summary: Perinatal transmission of HBV accounts for the majority of chronic infections, and strategies to affect HBV burden should incorporate methods to decrease this mode of acquisition.

The risk of perinatal transmission is highest in women with a high level of HBV DNA. The management of HBV during pregnancy includes recognition of maternal virologic status, assessment of liver disease, and minimization of the risk of perinatal transmission of infection. Passive and active immunoprophylaxis and monitoring for infection or immunity in newborns is part of this management.

The overall prevalence of HCV infection among pregnant women in Europe ranges from 0.2 to 3%, while the rate of mother-to-infant transmission is about 5%. Factors that increase the risk of vertical HCV transmission are high maternal HCV RNA level, HIV/HCV co-infection, maternal intravenous drug use, and delivery complications. The estimated rate of perinatal HCV infection may be reduced if infants are delivered by cesarean section prior to the rupture of membranes.

Słowa kluczowe: zakażenia wertykalne • HBV • HCV

Key words: mother-to-child transmission • HBV • HCV

Adres do korespondencji: Małgorzata Pawłowska, Katedra Chorób Zakaźnych i Hepatologii CM UMK, ul. Floriana 12, 85-030 Bydgoszcz, Polska, e-mail: kikchzak@cm.umk.pl

Częstość wirusowych zakażeń perinatalnych u noworodków szacuje się na 6–8%. Do zakażeń tych dochodzi zarówno wewnątrzmacicznie, jak w okresie okołoporodowym i po urodzeniu, a ich efektem są powikłania ciąży, jej straty lub uszkodzenia płodu.

W patogenezie zakażenia matczyno-płodowego ważnym czynnikiem jest wiek ciążowy zarodka czy płodu w momencie zakażenia. Zakażenie w pierwszych 14–16 dniach ciąży (blastogeneza) prowadzi najczęściej do obumarcia zarodka. Zakażenie we wczesnej fazie embriogenezy, która trwa do 6-tego tygodnia ciąży, może być przyczyną poronienia lub ciężkich wad wrodzonych (np. embriopatia różyczkowa). W późniejszej fazie embriogenezy, do 12. tygodnia ciąży, ekspozycja zarodka na zakażenia może zakończyć się powstaniem wad wrodzonych ograniczonych do narządów powstających z określonych listków zarodkowych lub zahamowaniem rozwoju wewnątrzmacicznego. W okresie płodowym, kiedy rolę ochronną spełnia łożysko i błony płodowe, do zakażeń wewnątrzmacicznych etiologii wirusowej (wirusem różyczki, cytomegalii, opryszczki, HBV, HCV, HIV, świnki) dochodzi głównie drogą przezłożyskową. Dotyczą one tworzonych narządów i układów i są rozpoznawane po urodzeniu jako pozostałości po przebytych zapaleniu lub przewlekłe stany zapalne.

W okresie okołoporodowym zwiększone narażenie płodu na zakażenie odmatczyne związane jest z możliwością ekspozycji na krew i wydzieliny kanału rodnej matki podczas oddzielania się łożyska oraz urazu porodowego. W przypadku przedwczesnego pęknięcia pęcherza płodowego czy porodu przedłużonego może dojść do zapalenia owodni i zakażenia płodu drogą wstępującą drobnoustrojami kanału rodnej matki.

W okresie poporodowym noworodek jest ekspozowany na florę osób kontaktujących się z nim, przede wszystkim matki, zwłaszcza jeśli jest karmiony naturalnie. Wszelkiego rodzaju zaburzenia funkcji życiowych noworodka wymagające stosowania inwazyjnych metod diagnostycznych i leczniczych zwiększają ryzyko jego zakażeń, w tym szpitalnych.

Do zakażeń perinatalnych HBV może dochodzić zarówno u dzieci matek, które chorują na ostre wzw B podczas ciąży jak i noworodków matek zakażonych przewlekłe HBV. Ryzyko transmisji wertykalnej zakażenia jest najwyższe w przypadku ostrego wzw w ciąży, szczególnie w okresie okołoporodowym. Wysokie ryzyko transmisji tego zakażenia dotyczy także kobiet ciężarnych przewlekłe zakażonych HBV, u których stwierdza się wysoką wiramię HBV, wysokie stężenie antygenu HBs oraz obecność antygenu HBe. Częstość transmisji przezłożyskowej



u matek przewlekle zakażonych HBV szacuje się na 5–15%. Transmisja HBV podczas ciąży związana jest z „przetłamaniem” bariery łożyskowej i zakażeniem płodu [1,2]. U noworodków eksponowanych wewnątrzmacicznie na antygeny HBV dochodzi do indukcji tolerancji immunologicznej i w konsekwencji przewlekłego nosicielstwa HBV. Na podstawie badań komórek łożyska wykazano, że podanie szczepionki nie hamuje transmisji HBV, stąd obowiązek podawania noworodkom tych matek oprócz szczepionki również immunoglobuliny anti-HBs [3]. Zgodnie z zaleceniami amerykańskimi noworodki matek z obecnym w surowicy antygenem HBs powinny otrzymać HBIG oraz I dawkę szczepionki przed wypisem ze szpitala, a następnie należy u nich przeprowadzić badania w kierunku zakażenia HBV oraz ocenić odporność poszczepienną p/wzw B w I roku życia [4].

Według niektórych badaczy do większości zakażeń wertykalnych HBV dochodzi w okresie okołoporodowym, stąd jednym z czynników ryzyka tego zakażenia może być sposób prowadzenia porodu. Yang i wsp. na podstawie meta-analizy randomizowanych badań 789 kobiet ciężarnych zakażonych HBV wykazali, że elektryczne cięcie cesarskie istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko transmisji wertykalnej tego zakażenia [5]. Taka profilaktyka skojarzona z czynno-bierną immunizacją noworodków zapobiega okołoporodowym zakażeniom HBV.

Według danych z piśmiennictwa u około 1–10% dzieci matek zakażonych HBV wykrywa się to zakażenie pomimo czynnej lub czynno-biernej profilaktyki po urodzeniu [4].

W zapobieganiu przełożyskowej transmisji zakażenia HBV opisano próby stosowania HBIG u kobiet ciężarnych od 26. tygodnia ciąży. Podawanie tej immunoglobuliny u kobiet z obecnymi antygenami HBs i HBe było bezpieczne i skuteczne, poprawiało również odpowiedź immunologiczną noworodków na szczepionkę p/wzw B. Autorzy sugerują podawanie HBIG także kobietom ciężarnym zakażonym HBV, z nieobecnym antygenem HBe [6,7].

Inną strategią zapobiegania przełożyskowej transmisji tego zakażenia były próby obniżania wirerii HBV przez podawanie matce analogów nukleozydowych. Xu i wsp. w ramach randomizowanego, kontrolowanego placebo badania podawali lamiwudynę 68 kobietom ciężarnym zakażonym HBV, uzyskując u 98% z nich obniżenie wirerii HBV <1000 mEq/ml. Analiza przeprowadzona wśród rocznych dzieci urodzonych przez matki biorące udział w tym badaniu wykazała obecność antygeny HBs w surowicy 18% dzieci matek leczonych lamiwudyną w porównaniu do 39% dzieci matek, które otrzymały placebo [8]. Żaden z analogów nukleozydowych/nukleotydydowych aktywnych p/HBV nie należy dotąd do klasy A wg FDA.

Postępowanie z kobietą ciężarną zakażoną HBV obejmuje ustalenie wysokości wirerii HBV, ocenę biochemiczną choroby wątroby oraz próby zmniejszania ryzyka transmisji wertykalnej zakażenia HBV. Integralną częścią tych działań jest czynno-bierna profilaktyka tego zakażenia u noworodków.

Warto zwrócić uwagę, że przewlekle zakażenie HBV nie stanowi przeciwwskazania do karmienia naturalnego.

Zakażenia wertykalne HBV skutkują wysoką częstością przewlekłych zapaleń wątroby.

Przebieg choroby u dzieci jest najczęściej bezobjawowy przez wiele lat, a dzieci zakażone HBV we wczesnym okresie życia obciążone są wysokim ryzykiem rozwoju niekorzystnych następstw klinicznych, które ujawniają się w wieku nastoletnim lub dorosłym.

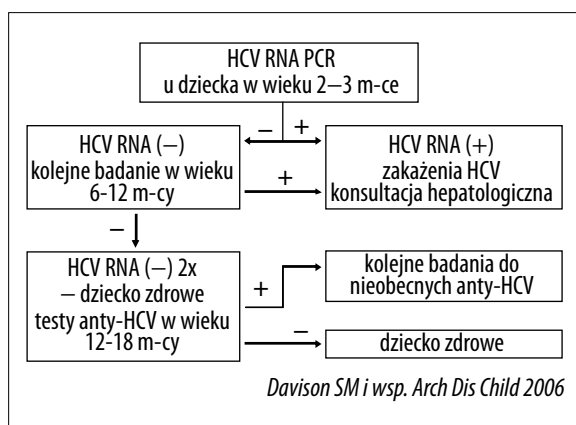
W związku z systematycznym wzrostem liczby zakażeń HCV w populacji ogólnej wzrasta ich liczba u kobiet w wieku rozrodczym a tym samym potencjalne ryzyko ekspozycji perinatalnych. Średnią częstość zakażeń HCV u kobiet ciężarnych w Europie i Ameryce Północnej szacuje się na 0.2–3%. Jest ona wyższa w grupach ryzykownych zachowań jak przyjmowanie środków odurzających drogą dożylną, a także w krajach, w których główną drogą szerzenia się tych zakażeń są zakażenia szpitalne; najwyższa (>10%) w obszarach powszechnego używania sprzętu medycznego wielokrotnego użytku [9].

Częstość transmisji wertykalnej (z matki na dziecko) szacuje się średnio na 5%, od 1–3% u noworodków matek z niewykrywalną wirusmią HCV do 4–6% u noworodków matek replikujących HCV. Wzrasta ona 2–3 krotnie w przypadku współistniejącego, nie leczonego zakażenia HIV. Leczenie antyretrowirusowe znacząco obniża częstość transmisji wertykalnej HCV [10]. Czynniki zwiększającymi ryzyko transmisji wertykalnej HCV oprócz koinfekcji HIV są wysoka replikacja HCV oraz przyjmowanie przez matkę środków odurzających drogą dożylną [11,12]. Zwraca się także uwagę na ryzykowne zabiegi położnicze, utratę więcej niż 500 ml krwi przez matkę podczas porodu oraz podwyższoną aktywność ALAT (>110 IU/mL) [13]. Wskazuje się również na rolę czasu od pęknięcia pęcherza płodowego do urodzenia dziecka oraz inwazyjnych metod oceny płodu i jego hipoksji w zwiększaniu ryzyka transmisji zakażenia HCV [9].

Przedmiotem badań jest także określenie momentu zakażenia i co za tym idzie możliwości profilaktyki w postaci elektrycznego cięcia cesarskiego.

Gibb i wsp. w roku 2000 wskazywali, że rozwiązanie porodu elektrycznym cięciem cesarskim przed pęknięciem pęcherza płodowego było związane z niższym ryzykiem transmisji wertykalnej HCV niż poród fizjologiczny czy rozwiązany cięciem cesarskim ze wskazań nagłych [14]. Podobny pogląd reprezentują Steininger i wsp. wskazując, że wysoka wirusmią HCV u matki, niedotlenienie płodu oraz okołoporodowa ekspozycja na krew matki zawierającą HCV zwiększają ryzyko transmisji wertykalnej tego zakażenia [15].

Według autorów angielskich przynajmniej w 1/3 przypadków do przeniesienia zakażenia HCV z matki na dziecko dochodzi w okresie ciąży [16]. W innej pracy, analizującej bliźnięta urodzone przez matki zakażone HCV dowiedziono okołoporodowej transmisji HCV, nie wykrywając obecności HCV RNA w surowicy dzieci w momencie urodzenia. Na tej podstawie zalecono rozwiązanie ciąży mnogiej u kobiet zakażonych HCV poprzez elektryczne cięcie cesarskie [17]. Co ciekawe, w trzech spośród czterech analizowanych przypadków, zakażeniu ulegał bliźniak II, a we wszystkich większy. Były to bez wyjątku bliźnięta dwujajowe, płci żeńskiej. Dziewczynki dominowały także wśród 75 zakażonych wertykalnie HCV dzieci w badaniach przeprowadzonych przez Europejską Sieć Pediatryczną HCV – EPHN, analizujących 1203 noworodki z potencjalną ekspozycją na zakażenie wertykalne HCV. Prawdopodobnie odzwierciedla to związane z płcią różnice podatności na zakażenie HCV, podobnie jak



Rycina 1. Algorytm diagnostyki zakażenia wertykalnego HCV.

w przypadku zakażenia HIV. Nie opublikowano dotąd wyników randomizowanych badań transmisji wertykalnej HCV w zależności od sposobu rozwiązania ciąży, stąd brak jednoznacznego stanowiska dotyczącego roli elektywnego cięcia cesarskiego w obniżaniu tego ryzyka [9].

Zakażenie HCV u matki nie stanowi przeciwwskazania do karmienia naturalnego.

Pomimo braku szczepionki p/wzw C i niemożliwej podczas ciąży chemioprophylaktyki, wykrycie zakażenia HCV u kobiety ciężarnej umożliwia obok opieki hepatologicznej nad matką także szybką diagnostykę tego zakażenia u dziecka.

Piśmiennictwo:

- Bai H, Zhang L, Ma L i wsp: Relationship of hepatitis B virus infection of placental barrier and hepatitis B virus intra-uterine transmission mechanism. *World J Gastroenterol*, 2007; 13(26): 3625-30
- Xu DZ, Yan YP, Choi BCK i wsp: Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case control study. *J Med Virol*, 2002; 67: 20-26
- Xu DZ, Yan YP, Zou S i wsp: Role of placental tissues in the intrauterine transmission of hepatitis B virus. *Am J Obstet Gynecol*, 2001; 185: 981-87
- Jonas M: Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int*, 2009; 29(s1): 133-39
- Yang J, Zeng X, Men Y i wsp: Elective caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to child transmission of hepatitis B virus - a systematic review. *Virology Journal*, 2008; 5: 100
- Xiao XM, Li AZ, Chen X i wsp: Prevention of vertical hepatitis B transmission by hepatitis B immunoglobulin in the third trimester of pregnancy. *Int J Gyn Obst*, 2007; 96: 167-70
- Xu Q, Xiao L, Lu XB: A randomized controlled clinical trial: interruption of intrauterine transmission of hepatitis B virus infection with HBIG. *World J Gastroenterol*, 2006; 12(21): 3434-37
- Xu WM, Cui YT, Wang L i wsp: Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for the prevention of mother to child transmission of hepatitis B: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology*, 2004; 40: 272A
- McIntyre PG, Tosh K, McGuire W: Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 4: CD005546
- Airolidi J, Berghella V: Hepatitis C and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*, 2006; 61(10): 666-72
- Marine-Barjoan E, Berrebi A, Giordanengo V i wsp: HCV/HIV co-infection, HCV viral load and mode of delivery: risk factors for mother-to-child transmission of hepatitis C virus? *AIDS*, 2007; 21: 1811-15
- Davison SM, Mieli-Vergani G, Sira J i wsp: Perinatal hepatitis C virus infection: diagnosis and management. *Arch Dis Child*, 2006; 91: 781-85
- Hayashida A, Inaba N, Oshima K i wsp: Re-evaluation of the true rate of hepatitis C virus mother-to-child transmission and its novel risk factors based on our two prospective studies. *J Obstet Gyneacol Res*, 2007; 33(4): 417-22
- Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT i wsp: Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet*, 2000; 356: 904-7
- Steininger Ch, Kundi M, Jatzko G i wsp: Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. *J Infect Dis*, 2003; 187: 345-51
- Mok J, Pembrey L, Tovo PA i wsp: When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2005; 90: 156-60
- Boxall E, Baumann K, Price N i wsp: Discordant outcome of perinatal transmission of hepatitis C in twin pregnancies. *J Clin Virol*, 2007; 38: 91-95

Ponieważ matczyne przeciwciała anti-HCV przechodzą przez łożysko, diagnostyka wertykalnego zakażenia HCV w pierwszym roku życia dziecka wymaga przeprowadzenia badań wiremii HCV. Podstawą rozpoznania zakażenia u dziecka jest dwukrotne wykrycie u niego replikacji HCV techniką PCR lub utrzymywanie się przeciwciał anti-HCV w surowicy krwi przez ponad 18 miesięcy. Wykluczenie zakażenia HCV u dziecka matki zakażonej tym wirusem wymaga przynajmniej dwóch negatywnych wyników oznaczenia HCV RNA lub zaniku przeciwciał anti-HCV przed 18 miesiącem życia. Wykazano, że odmatczyne przeciwciała przekazane biernie dziecku zanikają najczęściej przed ukończeniem pierwszego roku życia [14].

Algorytm diagnostyki noworodka matki zakażonej HCV przedstawiono na Rycinie 1.

Wśród dzieci zakażonych wertykalnie HCV obserwuje się 3 modele przebiegu tego zakażenia. Pierwszy, który dotyczy około 20% związany jest z samoistną eliminacją HCV i wyzdrowieniem. Drugi, obejmujący połowę dzieci wertykalnie zakażonych HCV charakteryzuje się długotrwałym, bezobjawowym przebiegiem, z okresową replikacją HCV.

Trzeci – to przewlekłe aktywne zapalenie wątroby z utrzymującą się replikacją HCV, podwyższoną aktywnością ALAT i często powiększeniem wątroby.

Wskazuje się, że dzieci zakażone wertykalnie w porównaniu do zakażonych w późniejszym wieku mają mniejszą szansę uzyskania trwałej odpowiedzi wirusologicznej na leczenie [12].

