11. Escárcega RO, Fuentes-Alexandro S, García-Carrasco M, et al. The transcription factor nuclear factor-κB and cancer. *Clinical Oncology*. 2007;19(2):154–61.
12. Jung YJ, Isaacs JS, Lee S, et al. L-1beta-mediated up-regulation of HIF-1alpha via an NFkappaB/COX-2 pathway identifies HIF-1 as a critical link between inflammation and oncogenesis. *FASEB J.* 2003;17(14):2115-2117.
13. Sunderkotter C, Goebeler M, Schulze-Osthoff K. Macrophage-derived angiogenesis factors. *Pharmacol. Ther.* 1991;51:195-216.
14. Venneri MA, De Palma M, Ponzoni M, et al. Identification of proangiogenic TIE2-expressing monocytes (TEMs) in human peripheral blood and cancer. *Blood.* 2007;109:5276-5285.
15. Ohno S, Ohno Y, Suzuki N. Correlation of histological localization of tumor-associated macrophages with clinicopathological features in endometrial cancer. *Anticancer Res.* 2004;24:3335-3342.
16. Cursiefen C, Chen L, Borges LP, et al. VEGF-A stimulates lymphangiogenesis and hemangiogenesis in inflammatory neovascularization via macrophage recruitment. *J. Clin. Invest*. 2004;113:1040-1050.
17. Maruyama K. Inflammation-induced lymphangiogenesis arises from CD11b-positive macrophages. *J. Clin. Invest.* 2005;115:2362-2372.
18. Goswami S, Sahai E, Wyckoff JB, et al. Macrophages promote the invasion of breast carcinoma cells via a colony-stimulating factor-1/epidermal growth factor paracrine loop. *Cancer Res.* 2005;65:5278-5283.
19. Lin CY, Lin CJ, Chen KH, et al. Macrophage activation increases the invasive properties of hepatoma cells by destabilization of the adherens junctions. *FEBS Letters.* 2006;580:3042-3050.
20. Osterling SJ, van der Bij GJ, Meijer GA. Macrophages direct tumor histology and clinical outcome in a colon cancer model. *J. Pathol.* 2005;207:147-156.
21. Ohno S, Inagawa H, Dhar DK. The degree of macrophage infiltration into the cancer nes tis a significant predictor of survival in gastric cancer patients. *Anticancer Res.* 2003;23:5015-5022.
22. Satoh T, Saika T, Ebara S. Macrophages transduced with an adenoviral vector expressing interleukin 12 suppress tumor growth and metastasis in a preclinical metastatic prostate cancer model. *Cancer Res.* 2003;63:7853-7860.
23. Paulus P, Stanley ER, Schafer R, et al. Colony-stimulating factor-1 antibody reverses chemoresistance in human MCF-7 breast cancer xenografts. *Cancer Res.* 2006;66:4349-4356.
24. Zhu P, Baek SH, Bourk EM, et al. Macrophage/cancer interactions mediate hormone ressistance by a nuclear receptor depression patway. *Cell*. 2006;124:615-629.

Corresponding author
Vitalie Mazuru, *asistent universitar*
Catedra Histologie, Citologie şi Embriologie
USMF „Nicolae Testemiţanu"
Chişinău, bd. Ştefan cel Mare, 192
Telefon: 205229
E-mail: vitaliemazuru@yahoo.com

Manuscript received April 26, 2010; revised manuscript June 18, 2010

Перинатальное инфицирование новорожденного вирусами гепатита B и C

Д. А. Джаррахова

Институт педиатрии им. К. Фараджевой, Клинический Медицинский Центр, Баку

J. A. Jarrakhova
Perinatal Infection of Newborn by Hepatitis B and C Viruses

The review of the literature concerns questions about the perinatal transmission of hepatitis B and C virus perinatal transmission. Given the high incidence of viral hepatitis, it is possible to predict a further increase in the number of perinatal infections. The most serious consequence of the presence of HBV infection in the mother is the transmission of that infection to the child. Perinatal transmission is one of the common ways of distribution of HBV and HCV infections. Perinatal transmission of viral hepatitis B and C from mother to child can occur prenatal (transplacental), intranatal (at the time of delivery) or postnatal – during care of the newborn. The greatest risk of infection to the fetus is contamination of pregnant woman during the late terms of pregnancy and is also defined by virus intensity in the blood. Hepatitis B and C in women of reproductive age represents a risk for both their health and their child's. The effects of the method of delivery and feeding type on the possibility of perinatal transmission of viral hepatitis require further study. This will help minimize the probability of infection of viral hepatitis B and C. A quater of infected newborns develop hepatocellular carcinoma, fulminant hepatitis or cirrhosis.

Key words: newborn diseases, intrauterine viral infection, hepatitis B, hepatitis C, perinatology.

Реферат

Обзор литературы касается вопросов перинатальной передачи вирусов гепатита B и C. Учитывая высокий уровень заболеваемости вирусными гепатитами, можно прогнозировать дальнейший рост числа инфицированных перинатальным путем. Самым тяжелым последствием наличия HBV-инфекции у матери является передача инфекции ребенку. Перинатальный путь инфицирования является одним из основных путей распространения HBV- и HCV-инфекций. Перинатальная передача вирусов гепатитов B и C от матери ребенку может реализоваться пренатально (трансплацентарно), интранатально (во время родов) или постнатально – во время ухода за новорожденным. Наибольший риск заражения плода отмечается при инфицировании женщины в поздние сроки беременности и определяется выраженностью виремии. Гепатит B и C у женщин детородного возраста представляет риск как для ее здоровья, так и для здоровья ее потомства. Влияние способа родоразрешения на возможность перинатальной передачи вируса гепатита C и тип вскармливания нуждаются в дальнейшем изучении. Их выяснение позволит минимизировать вероятность инфицирования вирусами гепатитов B и C. У четверти инфицированных новорожденных развиваются гепатоцеллюлярная карцинома, фульминантный гепатит или цирроз печени.

Ключевые слова: новорожденный, болезни, перинатальная вирусная инфекция, гепатит B, гепатит C, перинатология.

Перинатальное инфицирование плода и новорожденного является актуальной проблемой современной перинатологии [7]. В настоящее время отмечается нарастание частоты внутриутробного инфицирования, различными вирусами (цитомегаловирус, герпес-вирусы, краснухи, гепатита В и С, энтеровирусы, вирусы гриппа).

Перинатальное инфицирование вирусами гепатита В HBV (Hepatitis B Virus) и С HCV (Hepatitis C Virus) составляет около 5% с тенденцией к постоянному увеличению [1, 4, 6]. Учитывая высокий уровень заболеваемости вирусными гепатитами В и С, можно прогнозировать дальнейший рост числа инфицированных перинатальным путем. Самым тяжелым последствием наличия HBV -инфекции у матери является передача инфекции ребенку. В 85-90% случаев это приводит к развитию носительства HBV у детей, что связано с несовершенством детской иммунной системы [10, 17]. У четверти инфицированных новорожденных развиваются гепатоцеллюлярная карцинома, фульминантный гепатит или цирроз печени [11, 14].

Перинатальный путь инфицирования является одним из основных путей распространения HBV и HCV - инфекции. По данным В. Ф. Учайкина [16] перинатальная инфекция HBV протекает в двух вариантах: преимущественно как персистентная малосимптомная инфекция с формированием так называемого первично–хронического гепатита и очень редко как манифестная острая циклическая инфекция [16].

Перинатальная передача вирусов гепатитов В и С от матери ребенку может реализоваться пренатально (трансплацентарно), интранатально (во время родов) или постнатально – во время ухода за новорожденным [15].

Основными механизмами инфицирования во время родов считают попадание крови матери на поверхностные ссадины, конъюнктивы плода во время прохождения через родовые пути, заглатывание плодом околоплодных вод и так называемые материнско-плодовые инфузии через пупочную вену в результате разрыва мелких сосудов плаценты. В пользу преимущественного инфицирования во время родов говорят появление лабораторных признаков инфекции у детей около 3-месячного возраста, что соответствует среднему инкубационному периоду HBV инфекции, а также доказанная инфекционность вагинального секрета, амниотической жидкости, аспиратов желудочного содержимого новорожденных, пуповинной крови [12].

Возможность трансплацентарной передачи HBV также хорошо доказана. При гематогенном (трансплацентарном) пути инфицирования вирус, находящийся в материнской крови, инфицирует в ранние сроки беременности хорион и эмбрион, а после 12-14 недель – материнскую часть плаценты. HBV и HCV проникают через неповрежденный плацентарный барьер, что завершается инфицированием плодовой части плаценты и (или) самого плода.

Срок беременности имеет определяющее значение как для самого факта инфицирования, так и для характера поражения плодного яйца и исхода беременности. Наибольший риск заражения плода отмечается при инфицировании женщины в поздние сроки беременности и определяется выраженностью виремии.

Постнатальная передача инфекции может осуществляться при кормлении ребенка грудью. Дети, рожденные от матерей-носительниц поверхностного антигена вируса гепатита В - HBsAg (surface antigen of hepatitis B), могут получать кормление грудью, только если они привиты против гепатита В [2, 11, 18].

Таким образом, вирусный гепатит В у женщин детородного возраста представляет риск как для ее здоровья, так и для здоровья ее потомства. Для профилактики передачи HBV хорошо зарекомендовало себя трехкратное введение специфического иммуноглобулина против гепатита В женщинам с 28-й недели беременности. Однако наличие высокой концентрации в сыворотке матери HBV ДНК (более 108 копий/мл) значительно увеличивает риск внутриутробного инфицирования плода и снижает эффективность иммунопрофилактики [2, 3, 20].

При HCV-инфекции у новорожденных дифференцировать транзиторное носительство материнских антител и перинатальное инфицирование крайне сложно. При гепатите С обнаружение суммарных антител гепатита С (анти – HCV) не может служить маркером острой инфекции. Отсутствие антител класса IgM-маркера, претендующего на роль «золотого стандарта» при диагностике острого гепатита С (в том числе в случае перинатального инфицирования) определяет необходимость комплексной оценки данных динамического наблюдения за новорожденным [15, 19].

Проведены десятки исследований, посвященных оценке риска передачи HCV от матери ребенку, результаты которых обобщены в ряде работ [1, 6, 8]. Этот риск у матерей, инфицированных только HCV, при суммировании результатов различных исследований составляет в среднем от 4,5% до 41%.

Высказывается мнение, что внутриутробная передача HCV зависит от вирусной нагрузки у матери. Была показана корреляция риска инфицирования ребенка с наличием и уровнем HCV - виремии у матери. Большинство исследователей согласны с тем, что вероятность перинатальной передачи вируса тем больше, чем выше степень виремии у матери. У лиц, инфицированных HCV высоким уровнем HCV-виремии, риск инфицирования ребенка выше в 3-5 раз. При уровне виремии у матери более 1млн. копий/мл имеется высокая вероятность передачи вируса ребенку, а при виремии менее 1 млн. копий/мл - низкая. Случаи передачи HCV от матерей с вирусной нагрузкой менее 100 тыс. копий/мл не описаны [4, 5, 6, 15].

Предполагается, что инфицирование HCV, как и HBV, может происходить во время родов, а также в прена-

тальном (трансплацентарно) и постнатальном периодах. В пользу возможности внутриутробного инфицирования плода свидетельствует показанное в ряде работ обнаружение HCV РНК в сыворотке крови новорожденных в первые часы после рождения, в том числе с высокой степенью гомологии изолятов HCV, полученных от матери и ребенка [1, 6].

У всех новорожденных от инфицированных HCV матерей в сыворотке крови обнаруживаются материнские анти-HCV, проникающие через плаценту. У неинфицированных детей эти антитела исчезают в течение первого года жизни, хотя в редких случаях они могут обнаруживаться до 1,5 лет [13]. У большинства (около 90%) инфицированных детей анти-HCV начинает обнаруживаться в сыворотке крови в возрасте 1-3 месяцев (что свидетельствует в пользу преимущественного инфицирования в период родов) что, как правило, сопровождается стойким выявлением анти - HCV в последующие годы. У части детей (на фоне иммуносупрессии, а также без установленных причин) наблюдается персистирующая HCV инфекция в отсутствие анти - HCV [9, 19].

Критерии дифференцирования носительства материнских анти - HCV и начала заболевания у детей первого года жизни, рожденных от матерей с HCV -инфекцией, не разработаны, что отдаляет сроки постановки диагноза гепатита С при выявлении специфических анти - HCV и сроки назначения терапии [4, 5, 12].

У большинства (около 90%) инфицированных детей HCV начинают обнаруживаться в сыворотке крови в возрасте 1-3 месяцев и стойко выявляются в последующие годы [12]. Возможность транзиторного инфицирования и элиминации HCV у новорожденных, а также роль материнских антител в предотвращении или элиминации инфекции требуют дальнейшего изучения.

Хронический гепатит С у детей протекает в следующих вариантах: 1) с постоянно сохраняющейся клинико-лабораторной активностью процесса, репликацией вируса и фиброзом печени (42%); 2) в виде волнообразного течения со сменой периодов активности и ремиссий (40%); 3) с длительной полной ремиссией (8%); 4) с формированием цирроза печени (10%) [1, 3]. Формирование цирроза печени при хроническом гепатите С происходит преимущественно в ранние сроки (первые 5 лет) заболевания у детей, получивших массивное инфицирование вирусом гепатита С в раннем возрасте и имеющих отягощенный тяжелыми заболеваниями, особенно с поражением печени, преморбидный фон [15].

Общеизвестно, что для детей грудного возраста кормление грудью имеет большое значение. На сегодняшний день широко обсуждается вопрос о возможности передачи HCV от инфицированной матери новорожденному ребенку при грудном вскармливании. Несмотря на то, что HCV может обнаруживаться в очень низких титрах в грудном молоке инфицированных HCV матерей, результаты проведенных исследований показали, что грудное вскармливание не увеличивает риска инфицирования новорожденных [11]. То, что инфекция не передается через материнское молоко, возможно, объясняется низкой концентрацией вируса гепатита в материнском молоке или эффективной защитой интактной слизистой желудка и кишечника ребенка, включая инактивацию вируса желудочной соляной кислотой ребенка [11]. В работах других исследователей указывается, что матери больные вирусным гепатитом С, особенно с высокой степенью виремии, не должны кормить грудью, для того, чтобы избежать риска передачи вируса [15].

У преобладающего большинства инфицированных в перинатальном периоде детей развивается хронический гепатит, характеризующийся, как правило, латентным течением и низкой активностью и минимальными морфологическими изменениями, однако естественное течение перинатально приобретенной HCV инфекции недостаточно изучено и требует проведения мультицентровых проспективных исследований.

Литература

1. Абдурахманова АТ. Гепатит С у беременных: влияние на течение беременности, роды и потомство: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Махачкала, 2004;19.
2. Базарова МВ. Клинико-эпидемиологическая оценка эффективности вакцинации против гепатита В новорожденных детей, родившихся у женщин с НВ-вирусной инфекцией: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва, 2002;35.
3. Ворона ЛД. Желтуха новорожденных при внутриутробном инфицировании, совершенствование лечения: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Самара, 2008;20.
4. Голобородько НВ, Ключарева АА, Бондаренко ИГ, и др. Факторы риска вертикальной передачи вируса гепатита С. *Медицинская панорама.* 2005;9:9–11.
5. Горошанская МН, Чередниченко ТВ, Николаева ЛИ, и др. Клиническое значение определения антител к различным антигенам HCV у детей первого года жизни. *Детские инфекции.* 2005;4(2):11-15.
6. Гурская ТЮ. Вертикальная передача HCV-инфекции. *Вопр. акушерства, гинекологии и перинатологии.* 2006;4:46-48.
7. Дроздова СГ, Долгих ТИ, Белослюдцева ЛН, и др. Внутриутробные инфекции в структуре заболеваемости и смертности новорожденных городского клинического перинатального центра. *Детские инфекции.* 2004;1:60-62.
8. Ершова ОН, Шахгильдян ИВ, Коленова ТВ, и др. Естественные пути передачи вируса гепатита С - современный взгляд на проблему. *Детские инфекции.* 2006;5(1):16-18.
9. Крылова ТВ. Клинико-эпидемиологическая характеристика сочетания ВИЧ-инфекции с гепатитом С у беременных женщин и активность перинатальной передачи возбудителей этих инфекций: Автореф. дисс. канд. биол. наук. Москва, 2009;32.
10. Кузнецова АВ, Жердева АИ, Ларина НН. Перинатальный контакт с вирусным гепатитом: диагностические подходы. *Вопросы практической педиатрии.* 2006;3:66-69.
11. Магомедова ЗМ, Омаров С-МА. Вирусные гепатиты у беременных. Махачкала: «Дагпресс». 2006;180.
12. Минков ИП, Кузнецов СВ. Наблюдение за детьми, родившимися от матерей с HBsAg и aHCV. *Российский мед. журнал.* 2003;3:195.
13. Невзорова ТГ. Хронические вирусные гепатиты В и С у беременных: клинико-лабораторная диагностика с учётом состояния антиоксидантной защиты. Особенности течения беременности и родов: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Санкт-Петерсбург. 2003;22.

14. Погодина ОВ. Клинико-иммунологическая характеристика хронических гепатитов В и С и оценка эффективности их лечения у детей: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Челябинск, 2007;23.
15. Семина СВ. Диагностика HCV-инфекции у детей от женщин с циркуляцией анти- HCV: Автореф. дисс. канд. мед. наук. Москва, 2004;19.
16. Учайкин ВФ, Чуелов СБ. Вирусные гепатиты у детей: от прошлого к настоящему. *Детские инфекции*. 2006;5(4):4-6.
17. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA. The management of HCV infected pregnant women and their children European paediatric HCV network. *J. Hepatol.* 2005;43(3):515-25.
18. Chang MH. Hepatitis B virus infection. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;2(3):160-7.
19. Thorne C, Newell ML. HIV. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12(3):174-81.
20. Elefsiniotis I, Glynou I, Zorou I, et al. Surveillance for hepatitis B virus infection in pregnant women in Greece show high rates of chronic infection among immigrants and low vaccination-induced protection rates: preliminary results of a single center study. *Euro Surveill.* 2009;14(9):192-232.

Corresponding author
Jamila Asif Jarrakhova, *Newborn Specialist*
Delivery unit, Clinical medical centre
1, Mir-Qasimova Street
Baku, 1000, Azerbaijan
Telephone: +994 50 265 72 83 mobile
E-mail : nauchnaya@rambler.ru

Manuscript received May 01, 2010; revised manuscript June 19, 2010

Profilaxia deficitului de fier în timpul sarcinii

M. Aldiabat, I. Peltec

Catedra de Obstetrică şi Ginecologie, USMF „Nicolae Testemiţanu”

Iron Deficiency Prophylaxis during Pregnancy

Iron deficiency represents a serious problem for world population health. Iron deficient anemia is the most common pathology that develops during pregnancy, and by OMS data in some countries has an incidence of 80%. Since the 1870s there have been discussions about the necessity of iron administration for prophylaxis in pregnant women without anemia. Our studies showed that pregnant women with iron levels higher than 60 mcg/ml at the beginning of pregnancy didn't develop anemia. In case of iron levels lower than 60 mcg/ml, pregnant women who didn't receive iron supplementation developed anemia in 41.7% cases and sideropenia in 508% cases. At the same time, pregnant women with iron levels lower than 60 mcg/ml who received daily 200 mg of elementary iron didn't develop anemia. There are 5 criteria that support the routine administration of 200 mg of elementary iron beginning in the 12-14 weeks of pregnancy: 1. High incidence of sideropenia and iron deficient anemia in pregnant women; 2. Negative influence of iron deficiency on the mother's and newborn's health; 3. The efficiency of supplementary iron administration (pregnant women who received iron didn't develop sideropenia or anemia by the end of pregnancy); 4. Safety (the positive effect is predominant on side effects); 5. The compliance (to obtain the expected positive effects the administration of a sufficient doze of iron during pregnancy is necessary).

Key words: iron deficiency, anemia hypochromic, pregnancy complications hematologic, newborn.

Профилактика дефицита железа во время беременности

Дефицит железа является актуальной проблемой для здоровья населения всего земного шара. Железодефицитная анемия – это наиболее часто встречающаяся патология во время беременности, достигающая, по оценкам ВОЗ, в некоторых странах до 80%. С начала 70-х годов прошлого века ведутся дискуссии о целесообразности назначения препаратов элементарного железа с профилактической целью неанемизированным беременным. В ходе проведенного нами исследования было установлено, что у беременных женщин, имеющих в начале беременности уровень сывороточного железа больше 60 µг/л, железодефицитная анемия не развилась. При уровне железа менее 60 µг/л у беременных женщин, которые не принимали препараты железа, в 41,7% случаев развилась железодефицитная анемия, а в 50,8% - дефицит железа. В то же время, у беременных женщин с уровнем железа менее 60 µг/л, которые принимали по 200 мг элементарного железа, анемия не развилась. Существуют пять предпосылок, которые аргументируют рутинное назначение 200 мг элементарного железа, начиная с 12-14 недели беременности: 1. Высокая заболеваемость железодефицитом/железодефицитной анемией у беременных женщин; 2. Отрицательное влияние недостатка железа на здоровье матери и новорожденного; 3. Эффективность дополнительного приема препаратов железа (к концу беременности у женщин из группы с применением препаратов железа не развились дефицит железа и железодефицитная анемия); 4. Безопасность (положительный эффект превалирует над побочными реакциями, возникающими при дополнительном приеме препаратов железа); 5. Комплиантность (необходимо, чтобы беременная женщина принимала достаточное количество железа во время беременности для достижения предлагаемых положительных эффектов).

Ключевые слова: дефицит железа, железодефицитная анемия, беременности осложнения гематологические, новорожденный.

„Sanguis vita vitae” – spuneau romanii, fraza aceasta laconică expunea importanţa acestei materii pentru menţinerea vieţii. Acest postulat este extrem de important în special pentru viaţa intrauterină, când produsul de concepţie este absolut dependent de sângele matern. Din aceasta reiese, că orice modificare cantitativă sau calitativă a componente-