

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ОБНАРУЖЕНИЕМ МАРКЕРОВ HBV-ИНФЕКЦИИ В ПЛАЦЕНТЕ И КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫМИ ПОКАЗАТЕЛЯМИ МАТЕРИ И НОВОРОЖДЕННОГО

М.А. Белопольская^{1,2}, В.Е. Карев³, В.Ю. Аврутин⁴, А.В. Дмитриев², Д.А. Гусев^{1,5}

¹Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

²Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

³Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

⁴Институт теории систем автоматического управления, Штутгарт, Германия

⁵Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Relationship between expression of HBV-infection markers in placenta and clinical data of mothers and their newborns

M.A. Belopolskaya^{1,2}, V.E. Karev³, V.Yu. Avrutin⁴, A.V. Dmitriev², D.A. Gusev^{1,5}

¹Clinical Infectious Diseases Hospital named after S.P. Botkin, Saint-Petersburg, Russia

²Institute of Experimental Medicine, Saint-Petersburg, Russia

³Pediatric Research and Clinical Center for Infection Diseases, Saint-Petersburg, Russia

⁴Institute for Systems Theory, Stuttgart, Germany

⁵First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Вертикальная передача вирусного гепатита В является одним из основных путей передачи в эндемичных регионах. Существует зависимость между структурными и функциональными изменениями в плаценте и клиническим течением HBV-инфекции. От состояния плаценты зависит риск вертикальной передачи гепатита В.

Цель: изучить взаимосвязь между экспрессией HBsAg и HBcorAg клетками разных отделов последа и клинико-лабораторными показателями матери и новорожденного.

Всего в исследование было включено 19 пациенток с хроническим гепатитом В, рожавших в Клинической инфекционной больнице им. С.П. Боткина в 2019 г. В первую группу были включены пациентки, у которых при иммуногистохимическом исследовании плаценты хотя бы в одном из ее отделов были выявлены маркеры HBV-инфекции (HBsAg и/или HBcorAg). Вторую группу составили пациентки, у которых маркеры HBV-инфекции в последе обнаружены не были.

Воспалительные изменения в плаценте были выявлены у всех женщин из первой группы и у 9 (64 %) женщин из второй группы. HBsAg в пуповинной крови был обнаружен у 3 (16 %) из всех новорожденных. При этом у 2 пациенток, у чьих детей в пуповинной крови был выявлен HBsAg, в плаценте маркеров HBV-инфекции выявлено не было. В первой группе только у одного новорожденного был обнаружен HBsAg в пуповинной крови. У 2 пациенток, получавших противовирусную терапию во время беременности, в плаценте были выявлены маркеры HBV-инфекции. Было показано, что маркеры HBV-инфекции в плаценте выявляются в том числе у женщин с неопределяемой вирусной нагрузкой.

Выводы

1. Маркеры HBV-инфекции могут обнаруживаться в плаценте и при низкой вирусной репликации у матери.

Abstract

Vertical transmission of viral hepatitis B (HBV) is one of the main transmission ways in endemic regions. There is a relationship between structural changes in the placenta and the clinical course of HBV infection. The risk of vertical transmission of hepatitis B depends on the condition of the placenta.

The goal of this work was to study the relationship between HBsAg and / or HBcorAg expression in placenta on the one hand, and clinical parameters of mothers and newborns on the other hand.

The study included 19 patients with CHB who gave birth at the Botkins infectious disease hospital in 2019. The first group included patients with markers of HBV infection (HBsAg and / or HBcorAg) detectable via immunohistochemical examination in at least one of the layers of the placenta. In patients from the second group, no markers of HBV infection were detected in any layer of the placenta.

Inflammatory changes in placenta were detected in all women from the first group and in 9 (64 %) women from the second group. HBsAg in umbilical cord blood was detected in 3 (16 %) newborns. In two patients, whose children had HBsAg in the umbilical cord blood, no markers of HBV infection were detected in placenta. In the first group, only one newborn had HBsAg in umbilical cord blood. In two patients receiving an antiviral treatment during pregnancy, markers of HBV infection were identified in the placenta. Markers of HBV infection in placenta were also detected in women with undetectable viral load.

Conclusions

1. Markers of HBV infection can be found in placenta at low maternal viral load.

2. HBsAg in umbilical cord blood can be detected even in patients with no markers of HBV infection in placenta.

2. HBsAg в пуповинной крови может быть обнаружен даже при отсутствии маркеров HBV-инфекции в различных отделах плаценты.

3. Назначение противовирусной терапии во время беременности не предотвращает возможность инфицирования плаценты.

Ключевые слова: хронический гепатит В, вертикальная передача, плацента, маркеры HBV-инфекции.

Введение

Известно, что вертикальная передача вирусного гепатита В (ГВ) является одним из основных путей передачи инфекции в эндемичных регионах [1]. Несмотря на достигнутые успехи в профилактике вертикальной передачи, связанные с повсеместным внедрением вакцинации новорожденных от ГВ, применением специфического иммуноглобулина против ГВ, а также назначением противовирусной терапии во время беременности, ежегодно в мире 4–5 млн детей заражается ГВ [2]. Основным фактором риска вертикальной передачи ГВ является высокая вирусная нагрузка у матери. Известно, что в отсутствие специфической иммунопрофилактики частота вертикальной передачи вируса гепатита В (HBV) у HBeAg-позитивных женщин может составлять 90% [3]. В европейской части Российской Федерации частота HBeAg-позитивного варианта ГВ невысока. У женщин с невысокой вирусной нагрузкой при правильном и своевременном проведении активно-пассивной иммунизации новорожденного (введение вакцины и специфического иммуноглобулина) риск вертикальной передачи HBV-инфекции мал. Тем не менее, состояние маточно-плацентарного барьера, наличие воспалительных изменений в плаценте, а также инфицированность различных отделов плаценты играют существенную роль в возникновении риска вертикальной передачи ГВ [4].

Известно, что преждевременный разрыв плодного пузыря (ПРПП) у женщин с ХГВ встречается чаще, чем в среднем в популяции [5]. Однако работ, анализирующих взаимосвязь данного осложнения беременности с экспрессией маркеров HBV-инфекции в различных отделах плаценты, практически нет. Имеются данные, указывающие на существование определенной зависимости между структурными и функциональными изменениями плаценты и клиническим течением HBV-инфекции [6]. Было показано, что у женщин с хронической HBV-инфекцией при наличии активной репликации вируса признаки воспаления в плаценте выявлялись более чем в 45% случаев, а частота развития хронической плацентарной недостаточности (ХНП) превышала 80%. У этих женщин чаще наблюдались субкомпенсированные и декомпенсированные формы ХНП.

3. Antiviral treatment during pregnancy does not prevent the possibility of placenta's infection with HBV.

Key words: Chronic hepatitis B, vertical transmission, placenta, markers of HBV infection.

Имеются работы, посвященные обнаружению маркеров HBV в различных отделах плаценты. В большинстве работ изучалась экспрессия HBsAg и HBeAg в ткани различных отделов плаценты у женщин с высокой вирусной нагрузкой [7, 8], так как именно у этой категории пациенток наиболее высока вероятность обнаружения маркеров HBV-инфекции в плаценте. Тем не менее, у женщин с низкой вирусной нагрузкой обнаружение маркеров HBV-инфекции в плаценте так же возможно, как и вертикальная передача при стертой форме ХГВ [9].

Назначение противовирусной терапии (ПВТ) беременным с высокой вирусной нагрузкой снижает риск вертикальной передачи инфекции [10]. Однако на сегодняшний день практически отсутствуют данные о влиянии ПВТ на состояние плаценты и экспрессию маркеров HBV-инфекции.

Цель исследования — изучить взаимосвязь между экспрессией HBsAg и HBeAg клетками разных отделов плаценты и клинико-лабораторными показателями матери и новорожденного.

Материалы и методы

В исследование было включено 19 пациенток с ХГВ, рожавших в Клинической инфекционной больнице (КИБ) им. С.П. Боткина в 2019 г. Все женщины, включенные в данное исследование, имели доношенную беременность (срок от 38 до 41 недели) и не имели других сопутствующих инфекционных заболеваний. Обследование беременных женщин и их новорожденных детей проводилось в КИБ им. С.П. Боткина. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование плацент было проведено в Детском научно-клиническом центре инфекционных болезней. Фиксированные в 10% забуференном формалине образцы последа (плацента, внеплацентарные оболочки и пуповина) подвергались стандартной гистологической проводке и имбибиции парафином по общепринятым методикам. После заливки в парафин при помощи ротационного микротомы изготавливались срезы ткани толщиной 3–4 мкм. ИГХ-исследование осуществлялось с использованием иммуностейнера Autostainer 480S (Thermo Shandon Limited, Великобритания) по стандартному протоколу UltraVision

Quanto (Thermo Scientific, США). Использовались мышинные моноклональные антитела к HBsAg (Clone T9) и кроличьи поликлональные антитела к HBcorAg (Thermo Scientific, США). В качестве оптически плотной метки использовался диаминобензидин. ИГХ-исследования выполнялись в соответствии с рекомендациями производителей реагентов. Учет ИГХ-реакций осуществлялся в проходящем свете с использованием бинокулярного исследовательского микроскопа Axio Imager A2 (Zeiss, Германия).

На основании полученных результатов включенные в исследование пациентки были разделены на две группы. В первую группу были включены 5 пациенток, у которых при ИГХ-исследовании плаценты хотя бы в одном из отделах были выявлены маркеры HBV-инфекции (HBsAg и/или HBcorAg). Вторую группу составили 14 пациенток, у которых при ИГХ-исследовании маркеров HBV-инфекции обнаружено не было. Все новорожденные получали активно-пассивную иммунизацию против ГВ.

Для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми выборками по количественным признакам использовался U-критерий Манна – Уитни. Для оценки значимости отличий по качественным признакам использовался точный тест Фишера для малых выборок.

Результаты и обсуждение

Экспрессия антигенов HBV была выявлена в плацентах 5 пациенток. В таблице 1 показано обнаружение маркеров HBV в разных структурных образованиях плаценты.

Таблица 1

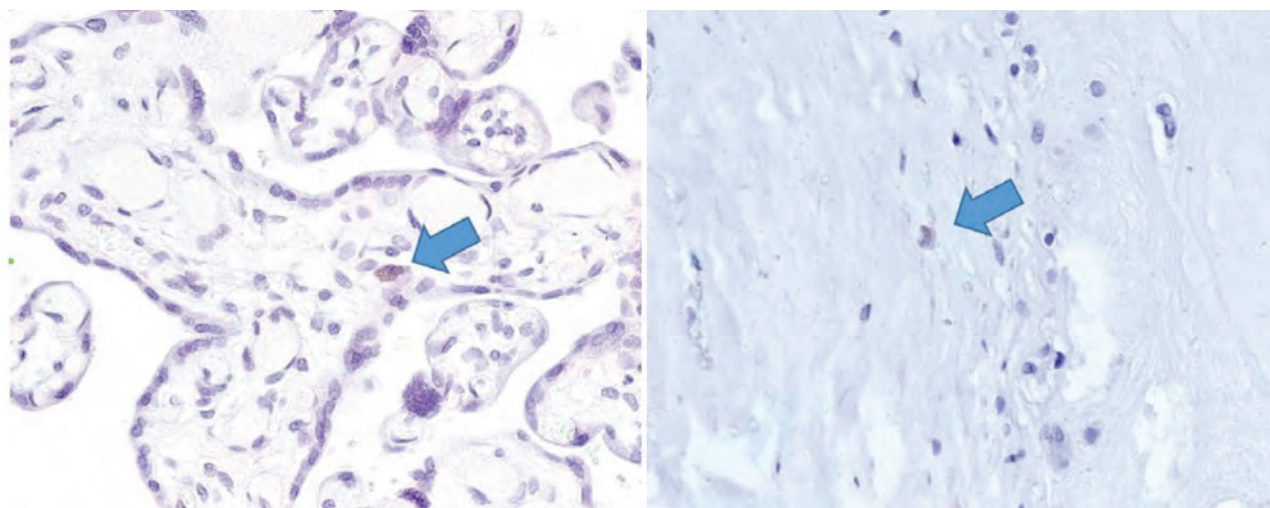
Обнаружение маркеров HBV в разных отделах плаценты (n=19)

Показатель	Ворсины хориона	Децидуальная оболочка
HBsAg	4	1
HBcorAg	2	1

Следует отметить, что экспрессия HBsAg обнаруживалась чаще, чем HBcorAg. У 3 пациенток единственным обнаруженным маркером в плаценте был HBsAg, который экспрессировался клетками в ворсинах хориона.

На рисунке показана экспрессия HBsAg клетками ворсин хориона (А) и децидуальной оболочки (В).

Основные клинические и лабораторные показатели пациенток, включенных в данное исследование, представлены в таблице 2.



А

В

Рис. Экспрессия HBsAg: А – экспрессия HBsAg клетками ворсин хориона, ИГХ, ув. $\times 200$; В – экспрессия HBsAg клетками децидуальной оболочки, ИГХ, ув. $\times 200$

Таблица 2

Основные клиничко-лабораторные показатели пациенток

Показатели		Группа 1 n=5	Группа 2 n=14	P
Возраст, лет	M±m	32,8±4,97	33,57±2,75	0,93*
	Медиана (Q1 – Q3)	35 (33-36)	34 (30,5-35,75)	
Давность обнаружения ГВ, лет	M±m	16,2±11,23	7,09±4,57	0,11*
	Медиана (Q1 – Q3)	10 (8-20)	6 (0,5-10)	
Лейкоциты	M±m	9,57±1,63	9,7±1,49	0,91*
	Медиана (Q1 – Q3)	9 (9-9,75)	9 (8-10)	
Гемоглобин, г/л	M±m	108,2±7,05	116,64±8,02	0,19*
	Медиана (Q1 – Q3)	119,5 (104,75-124,5)	107 (101-112)	
Эритроциты	M±m	3,66±0,15	4,01±0,18	0,96*
	Медиана (Q1 – Q3)	3 (3-3)	4 (3-4)	
Тромбоциты	M±m	213,8±34,38	201,64±34,38	0,52*
	Медиана (Q1 – Q3)	234 (218-234)	178 (156,75-230,25)	
Билирубин	M±m	6,53±3,46	7,64±2,58	0,42*
	Медиана (Q1 – Q3)	3 (4,5-7,5)	7 (2,5-9,5)	
АЛТ	M±m	34,43±31,1	19,19±6,84	0,69*
	Медиана (Q1 – Q3)	18,5 (13,75-39)	13 (12-18)	
АСТ	M±m	38,85±22,31	27,88±5,51	0,70*
	Медиана (Q1 – Q3)	33,5 (24,5-47,5)	23 (20-32)	
Вирусная нагрузка >150 МЕ/мл		3 (60%)	6 (43%)	0,63**
ПВТ во время беременности		2 (40%)	0	

*Для оценки достоверности отличий использован метод Манна – Уитни.

**Для оценки достоверности отличий использован точный критерий Фишера.

Как видно из таблицы 2, группы были сопоставимы по основным клиническим и лабораторным показателям. 2 пациентки из первой группы получали противовирусную терапию. В одном случае пациентка получала ламивудин, во втором – тенофовир. Пациентки из второй группы противовирусных препаратов во время беременности не получали.

Анемия на момент родов была выявлена у 3 (60%) женщин из первой группы и у 4 (29%) из второй (табл. 3). В данном исследовании ПРПП был отмечен у 2 (40%) женщин из первой группы и у 8 (57%) из второй.

В таблице 4 представлены данные о состоянии плаценты у женщин из исследуемых групп.

Таблица 3

Течение беременности и родов

Показатель	Группа 1 n=5	Группа 2 n=14	P*
Анемия	3 (40%)	4 (29%)	0,3047
ПРПП	2 (60%)	8 (57%)	0,6285
Гестационный сахарный диабет	2 (60%)	2 (14%)	0,2722
Кесарево сечение	2 (60%)	5 (36%)	1

* Для оценки достоверности отличий использован точный критерий Фишера.

Таблица 4

Состояние плаценты

Показатель	Группа 1 n=5	Группа 2 n=14	P*
Плацента компенсирована	0 (0%)	4 (21%)	0,5304
Воспалительные изменения	5 (100%)	9 (64%)	0,2565
Хроническая плацентарная недостаточность	5 (100%)	9 (64%)	0,2565
Хроническая плацентарная недостаточность с острой декомпенсацией	2 (40%)	8 (57%)*	0,6285

* Для оценки достоверности отличий использован точный критерий Фишера.

Воспалительные изменения в плаценте наиболее часто проявлялись в виде мембранита и хориодецидуита.

Среди 19 новорожденных было 11 мальчиков (58%) – 3 (60%) в первой группе и 8 (57%) – во второй.

Основные показатели новорожденных приведены в таблице 5.

Как видно из таблицы 5, группы не имели достоверных отличий по исследуемым признакам.

Высокая вирусная нагрузка и наличие HBeAg у матери являются хорошо известными доказанными факторами риска вертикальной передачи HBV-инфекции. В то же время известно, что вертикальная передача HBV-инфекции может происходить и в других случаях. В большинстве работ, посвященных анализу инфицированности плаценты у беременных с ХГВ, в исследования включались пациентки с высоким уровнем вирусной нагрузки (106 МЕ/мл и выше) [7, 8]. В данном исследовании у 2 пациенток из первой группы был неопределяемый уровень вирусной нагрузки (<150 МЕ/мл) (см. табл. 2). Этот факт свидетельствует о том, что у пациенток с низкой вирусной нагрузкой также могут обнаруживаться маркеры HBV-инфекции в плаценте.

Назначение противовирусной терапии во время беременности может преследовать две цели: лече-

ние активно текущего ХГВ у матери и снижение риска вертикальной передачи HBV-инфекции. Обеим пациенткам из первой группы, которые получали противовирусную терапию, данная терапия была назначена во время беременности. Пациентке, которая получала ламивудин, терапия была назначена на сроке 14–15 недель беременности для снижения риска вертикальной передачи инфекции. У данной пациентки HBsAg был обнаружен в ворсинах хориона. Второй пациентке тенофовир был назначен с целью купирования обострения ХГВ, возникшего во втором триместре данной беременности. У данной пациентки HBsAg был обнаружен в децидуальной оболочке, а HBcAg – и в ворсинах хориона, и в децидуальной оболочке. Пациентки из второй группы противовирусных препаратов во время беременности не получали.

Морфологические признаки воспаления в плаценте у женщин с ХГВ встречаются существенно чаще, чем в среднем в популяции [11]. В данном исследовании только у 5 (36%) женщин из второй группы плацента не имела воспалительных изменений. В первой группе воспалительные изменения в плаценте были выявлены у всех пациенток (см. табл. 4).

HBsAg в пуповинной крови был обнаружен у 3 из 19 (16%) новорожденных. При этом у 2 пациенток, у чьих детей в пуповинной крови был выявлен

Таблица 5

Показатели новорожденных

Показатели		Группа 1 n=5	Группа 2 n=14	P
Вес, г	M±m	3364±313,63	3624,29±314,19	0,38*
	Медиана (Q1–Q3)	3332 (3120–3631)	3555 (3312,5–3837,5)	
Рост, см	M±m	50,8±1,44	52,14±1,25	0,29*
	Медиана (Q1–Q3)	50 (50–52)	52 (51–53,75)	
Мужской пол		3 (60%)	8 из 14 (57%)	1**
HBsAg в пуповинной крови		1 (20%)	2 (14%)	1**

*Для оценки достоверности отличий использован метод Манна – Уитни.

**Для оценки достоверности отличий использован точный критерий Фишера.

HBsAg, при ИГХ-исследовании плаценты не было выявлено маркеров HBV-инфекции. В то же время у женщин из первой группы только у 1 новорожденного был обнаружен HBsAg в пуповинной крови. Это была одна из 2 пациенток, получавших противовирусную терапию, однако в данном случае единственным маркером, обнаруженным в плаценте, был HBsAg в клетках ворсин хориона. В то же время у второй пациентки, получавшей терапию, HBsAg был обнаружен в клетках децидуальной оболочки, а HBeAg определялся как в клетках ворсин хориона, так и в клетках децидуальной оболочки, но при этом HBsAg в пуповинной крови у ребенка отсутствовал. Обнаружение HBsAg в пуповинной крови у новорожденных от матерей из второй группы может быть связано с наличием воспалительных изменений в плаценте — в данном исследовании у одной женщины в плаценте имелся гнойный мембранит, а у второй — хориодецидуит. Наличие воспалительных изменений в плаценте может увеличивать проницаемость плаценты для HBsAg даже при отсутствии экспрессии маркеров HBV-инфекции клетками плаценты. В то же время следует помнить, что обнаружение HBsAg в пуповинной крови у новорожденных далеко не всегда означает заражение ребенка.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы:

1. Маркеры HBV-инфекции могут обнаруживаться в плаценте и при низкой вирусной репликации у матери.
2. HBsAg в пуповинной крови может быть обнаружен даже при отсутствии маркеров HBV-инфекции в различных отделах плаценты.
3. Назначение ПВТ во время беременности не предотвращает возможность инфицирования плаценты.

Литература

1. Hepatitis B in pregnancy / G. Borgia, M. A. Carleo, G. B. Gaeta, I. Gentile // *World J Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18, № 34. — P. 4677–4683.
2. Global elimination of mother-to-child transmission of hepatitis B: revisiting the current strategy / C. L. Thio, N. Guo, C. Xie [et al.] // *Lancet Infect Dis.* — 2015. — Vol. 15, № 8. — P. 981–985.
3. WHO-UNICEF estimates of HepB3 coverage / World Health Organization. URL: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tswucoveragehepb3.html (дата обращения: 16.05.2020). — Текст : электронный
4. Цинзерлинг, В.А. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений) : практ. руковод. / В.А. Цинзерлинг, В.Ф. Мельникова. — СПб.: Элби СПб, 2002. — 352 с.
5. Connell L.E., Salihu H.M., Salemi J.L., et al. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrierstatus and perinatal outcomes.

Liver International. 2011; 31: 1163–1170. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02556.x

6. Рандюк, Ю.О. Влияние бессимптомных форм HBV-вирусной инфекции на морфологическое состояние плаценты / Ю.О. Рандюк, И.С. Давиденко // *Инфекционные болезни.* — 2004. — № 2. — С. 17–20.

7. Yu M, Jiang Q, Gu X, et al. (2013) Correlation between Vertical Transmission of Hepatitis B Virus and the Expression of HBsAg in Ovarian Follicles and Placenta. *PLoS ONE* 8(1): e54246. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054246>

8. Sirilert S, Khamrin P, Kumthip K, Malasao R, Maneekarn N, Tongsong T. Placental infection of hepatitis B virus among Thai pregnant women: Clinical risk factors and its association with fetal infection. *Prenatal Diagnosis.* 2020;40:380–386. <https://doi.org/10.1002/pd.5628>

9. Prevalence and virological features of occult hepatitis B virus infection in female sex workers who work uncontrolled in Turkey / B. Pinarbasi, D. Onel, F. Cosan [et al.] // *Liver Int.* — 2009. — Vol. 29. — P. 227–230.

10. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection / G. R. Han, M. K. Cao, W. Zhao [et al.] // *J Hepatol.* — 2011. — Vol. 55, № 6. — P. 1215–1221.

11. Пестрикова, Т.Ю. Характеристика морфофункциональных изменений в плаценте у беременных с хроническими вирусными гепатитами В и С / Т.Ю. Пестрикова, Н.А. Косенко // *Дальневосточный медицинский журнал.* — 2012. — № 4. — С. 59–62.

References

1. Hepatitis B in pregnancy / G. Borgia, M. A. Carleo, G. B. Gaeta, I. Gentile // *World J Gastroenterol.* — 2012. — Vol. 18, № 34. — P. 4677–4683.
2. Global elimination of mother-to-child transmission of hepatitis B: revisiting the current strategy / C. L. Thio, N. Guo, C. Xie [et al.] // *Lancet Infect Dis.* — 2015. — Vol. 15, № 8. — P. 981–985.
3. WHO-UNICEF estimates of HepB3 coverage / World Health Organization. URL: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tswucoveragehepb3.html (дата обращения: 16.05.2020).
4. Tsinzerling V.A., Melnikova V.F. Perinatal Infections: Questions of pathogenesis, morphological diagnostics and clinic – pathological correlations. *Practical Manual.* SPb Elbi – SPb, 2002, 352 p (in Russian)
5. Connell L.E., Salihu H.M., Salemi J.L., et al. Maternal hepatitis B and hepatitis C carrierstatus and perinatal outcomes. *Liver International.* 2011; 31: 1163–1170. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02556.x
6. Randyuk Yu.O., Davidenko I.S. Influence of asymptomatic forms of HB viral infection on the morphological state of the placenta // *Infectious Diseases.* — 2004. — No. 2. — P. 17–20.
7. Yu M, Jiang Q, Gu X, et al. (2013) Correlation between Vertical Transmission of Hepatitis B Virus and the Expression of HBsAg in Ovarian Follicles and Placenta. *PLoS ONE* 8(1): e54246. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054246>
8. Sirilert S, Khamrin P, Kumthip K, Malasao R, Maneekarn N, Tongsong T. Placental infection of hepatitis B virus among Thai pregnant women: Clinical risk factors and its association with fetal infection. *Prenatal Diagnosis.* 2020;40:380–386. <https://doi.org/10.1002/pd.5628>
9. Prevalence and virological features of occult hepatitis B virus infection in female sex workers who work uncontrolled in Turkey / B. Pinarbasi, D. Onel, F. Cosan [et al.] // *Liver Int.* — 2009. — Vol. 29. — P. 227–230.

10. A prospective and open-label study for the efficacy and safety of telbivudine in pregnancy for the prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus infection / G. R. Han, M. K. Cao, W. Zhao [et al.] // J Hepatol. — 2011. — Vol. 55, № 6. — P. 1215-1221.

11. T.U. Pestrikova, N.A. Kosenko Characteristic of morphological changes in placenta in pregnant women with chronic viral hepatitis B and C. Far Eastern medical journal. 2012; 4: 59– 62.

Авторский коллектив:

Белопольская Мария Ангреевна — врач-инфекционист Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина, научный сотрудник Института экспериментальной медицины, к.м.н.; тел.: +7-921-303-56-67, e-mail: belopolskaya.maria@yahoo.com

Карев Вадим Евгеньевич — заведующий лабораторией патоморфологии Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-921-954-04-66, e-mail: vadimkarev@yandex.ru

Аврутин Виктор Юльевич — научный сотрудник Института теории систем автоматического управления, д.т.н.; тел.: +49-711-685-67-103, e-mail: viktor.avrutin@ist.uni-stuttgart.de

Дмитриев Александр Валентинович — директор Института экспериментальной медицины, д.б.н., профессор РАН; тел.: 8(812)234-68-68, e-mail: admitriev10@yandex.ru

Гусев Денис Александрович — главный врач Клинической инфекционной больницы им. С.П. Боткина, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)409-79-00, e-mail gusevden-70@mail.ru