

*Małgorzata Aniszewska^{1,4}, Barbara Kowalik-Mikołajewska^{1,4}, Maria Pokorska-Lis^{1,4},
Agnieszka Pawelczyk², Marek Radkowski, Janusz Cianciara^{3,4}*

ZAKAŻENIE WERTYKALNE HCV – OCENA CZĘSTOŚCI I PRZEBIEGU ZAKAŻENIA U DZIECI

¹Klinika Chorób Zakaźnych Wieków Dziecięcego AM w Warszawie

Kierownik: Magdalena Marczyńska

²Zakład Immunopatologii Instytutu Chorób Zakaźnych

i Pasożytniczych AM w Warszawie

Kierownik: Marek Radkowski

³Klinika Hepatologii i Nabytych Niedoborów Immunologicznych AM w Warszawie

Kierownik: Janusz Cianciara

⁴Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie

Dyrektor: Andrzej Horban

Do chwili obecnej nie opracowano zasad postępowania, które mogłyby zmniejszyć ryzyko zakażenia wertykalnego HCV. Nadal niejasny jest mechanizm „przeniesienia” HCV z matki na dziecko. Praca dotyczy obserwacji 155 dzieci urodzonych przez matki zakażone tym wirusem. Częstość zakażenia wertykalnego HCV wyniosła w tej grupie 11%. Udział zakażonych HCV mononuklearów krwi obwodowej (PBMC) matki w transmisji zakażenia wymaga dalszych badań.

Słowa kluczowe: HCV, zakażenie wertykalne, dzieci

Key words: HCV, vertical transmission. children

WSTĘP

Wiedza na temat częstości i źródeł zakażenia HCV w populacji dziecięcej jest niepełna. Większość informacji dotyczy obecności przeciwciał anti-HCV w grupach dzieci hospitalizowanych lub przewlekle chorych. Badania polskie wykazały obecność przeciwciał anti-HCV u 3-3,7% dzieci badanych w trakcie hospitalizacji (1,2). Badania szerszej populacji dziecięcej przeprowadzono w USA - częstość występowania anti-HCV wyniosła 0,2-0,4% (3). Uważa się, że wprowadzenie czułych testów diagnostycznych w krwiodawstwie, transplantologii i upowszechnienie stosowania sprzętu jednorazowego użytku do procedur przebiegających

* Badanie zrealizowano w ramach projektu badawczego 2 P05E 006 28

z przerwaniem ciągłości tkanek doprowadzi wkrótce do zmniejszenia liczby nowych zakażeń HCV w populacji dziecięcej. Zakażenie horyzontalne nie odgrywa istotnego znaczenia w szerzeniu się HCV wśród dzieci. W tej sytuacji droga wertykalna może stać się jedną z głównych w zakażeniu HCV dzieci. Dotychczas nie przeprowadzono powszechnych badań na obecność przeciwciał anti-HCV u polskich kobiet ciężarnych i w wieku rozrodczym. Jeśli założymy, że w Polsce, podobnie jak w innych krajach Unii Europejskiej, 1% kobiet ciężarnych jest zakażonych HCV, musimy uznać, że w naszym kraju co roku około 3600 dzieci rodzi się w warunkach ekspozycji na HCV. W oparciu o dane dotyczące populacji europejskiej opublikowane przez European Paediatric Hepatitis C Virus Network (EPHN) (4) możemy założyć, że średnio 6% z nich ulega zakażeniu, co oznacza dla Polski około 200 nowych infekcji HCV rocznie. Szacujemy, że w populacji polskich dzieci w wieku 0-14 lat co najmniej 3000 (0,05%) jest zakażonych HCV od matek. Do chwili obecnej nie opracowano zasad postępowania, które mogłyby zmniejszyć ryzyko zakażenia wertykalnego HCV. Nadal niejasny jest mechanizm przeniesienia zakażenia z matki na dziecko.

Celem pracy była : 1. ocena częstości zakażenia odmatczynego HCV, analiza czynników ryzyka w badanej grupie oraz próba ustalenia zakresu możliwych działań prewencyjnych; 2. analiza przebiegu infekcji HCV u dzieci zakażonych matek oraz 3. próba oceny, czy obecność HCV-RNA w PBMC matek ma znaczenie w transmisji wertykalnej.

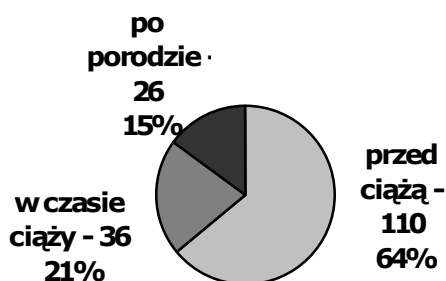
PACJENCI I METODY

W okresie od kwietnia 1998 r. do kwietnia 2006 r. w Klinice Chorób Zakaźnych Wieku Dziecięcego Akademii Medycznej w Warszawie objęto opieką 172 dzieci matek zakażonych HCV i niezakażonych HIV. W pięciu przypadkach u matek stwierdzono koinfekcję HBV. Informację o możliwości przeprowadzenia badań diagnostycznych u niemowląt przekazywali matkom lekarze prowadzący ich leczenie w poradni chorób wątroby Wojewódzkiego Szpitala Zakaźnego w Warszawie oraz lekarze położnicy i neonatolodzy w miejscu porodu (w Warszawie i okolicach Warszawy). Od 172 matek zebrano wywiad dotyczący źródła zakażenia HCV, przyczyn przeprowadzenia diagnostyki w tym kierunku, a także informacje o przebiegu porodu. Krew do badań pobierano u niemowląt w wieku 2-5 miesięcy, następnie co 6-9 miesięcy. Oznaczano HCV-RNA w surowicy krwi metodą RT-PCR (Amplicor, Roche), przeciwciała anti-HCV testem ELISA III generacji i aktywność ALT. 155 dzieci było obserwowanych przez okres 18 - 48 miesięcy. Siedemnaścioro dzieci, które pozostawały w obserwacji krócej niż 18 miesięcy, nie zostało włączonych do niniejszego opracowania. Wertykalne zakażenie HCV (wewnątrzmaciczne lub okołoporodowe) rozpoznano na podstawie dwukrotnego wykrycia HCV-RNA w surowicy dziecka w pierwszym roku życia: pierwsze badanie - w pierwszym, drugie - w drugim półroczu. W przypadku jednokrotnego wykrycia wirusa w pierwszym półroczu życia, przy negatywnym wyniku badania HCV-RNA we wszystkich kolejnych (co najmniej dwóch wykonanych) próbach, rozpoznano wiremę przejściową. Dzieci, u których po dwukrotnie negatywnych wynikach testu RT-PCR w pierwszym roku życia wykryto po raz pierwszy materiał genetyczny HCV w drugim lub trzecim roku życia – zakwalifikowano do grupy zakażonych horyzontalnie. Eliminację HCV z surowicy krwi zakażonego dziecka rozpoznawano po uzyskaniu co najmniej dwukrotnie negatywnych wyników badania HCV-RNA w surowicy, w kolejnych oznaczeniach.

U 11 par matka-dziecko w okresie okołoporodowym badano HCV-RNA w surowicy i PBMC krwi matczynej oraz krwi pępowinowej*. Badania były wykonywane testami niekomercyjnymi w Zakładzie Immunopatologii Instytutu Chorób Zakaźnych i Pasożytniczych Akademii Medycznej Warszawie, opisanymi uprzednio (5,6).

WYNIKI

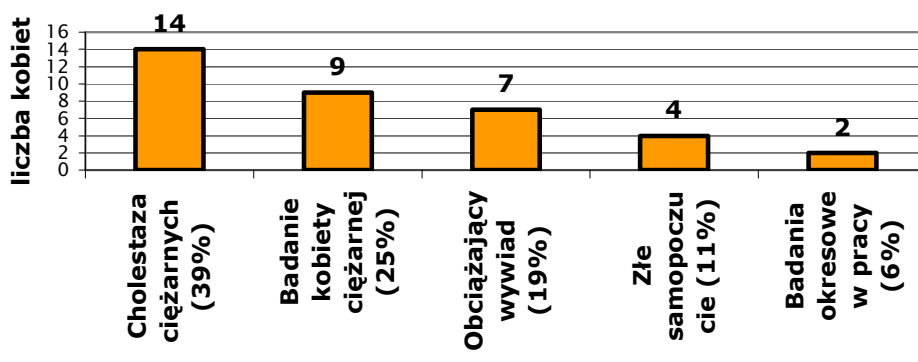
Matki dowiedziały się o zakażeniu HCV: przed zajściem w ciążę – 110 (110/172, 64%), w czasie ciąży – 36 (36/172, 21%), po porodzie - 26 (26/172, 15%) (ryc.1).



Ryc.1 Rozpoznanie zakażenia HCV u matek (n=172).

Fig. 1 Diagnosis of CV infection in mothers (n=172)

Przeanalizowano przyczyny badań diagnostycznych w kierunku zakażenia HCV u kobiet w ciąży i po porodzie. Wyniki przedstawia rycina 2 i 3. Na podstawie wywiadu zebranego od

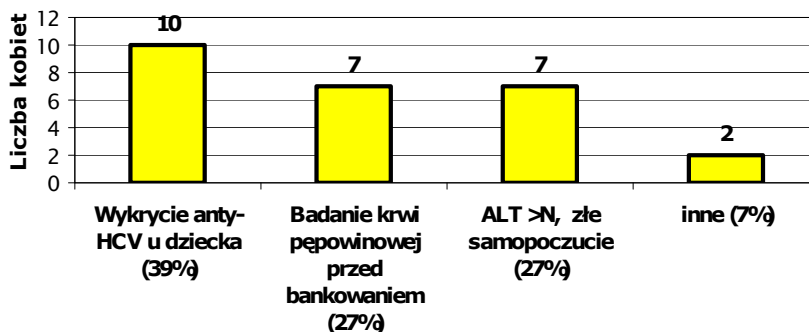


Ryc.2 Przyczyny oznaczania anti-HCV u kobiet w czasie ciąży (n=36).

Fig. 2 Reasons of anti-HCV examination in women during pregnancy (n=36).

wszystkich 172 kobiet stwierdzono, że w 38% (65/172) badania w kierunku zakażenia HCV przeprowadzone były bez związku z wywiadem epidemiologicznym lub stanem klinicznym. U 12% (21/172) nie wykazano żadnego znanego czynnika narażenia na zakażenie HCV.

Przeciwciała anti-HCV były obecne w surowicy 153 kobiet (99%), których dzieci pozostawały w opiece co najmniej 18 miesięcy. U 107 z nich wykonano badanie RT-PCR i w 92

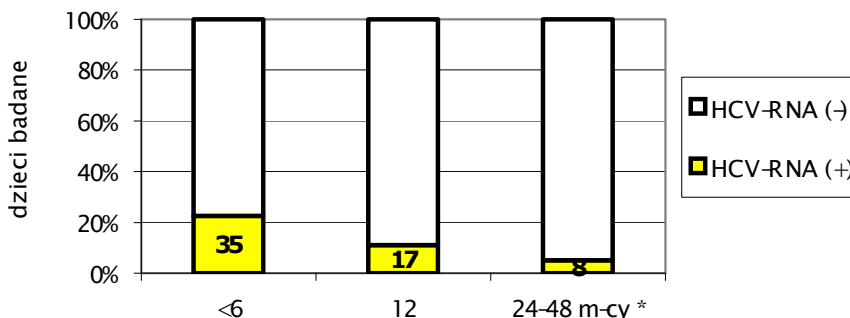


Ryc 3. Przyczyny oznaczania anty-HCV u kobiet po porodzie (n=26) .

Fig. 3 Reasons of anti-HCV examination in women after delivery (n=26).

przypadkach (86%) stwierdzono obecność HCV-RNA w surowicy. Trzydzieści kobiet miało oznaczoną wiramię HCV-RNA w ciąży lub bezpośrednio po porodzie i w 10 przypadkach przekraczała ona 10^5 IU/ml. Zakażenie u 2 kobiet bez przeciwciał anty-HCV potwierdzono wykryciem HCV-RNA w surowicy.

Badanie HCV-RNA w surowicy 155 dzieci wykazało obecność materiału genetycznego w pierwszym półroczu życia w 36 przypadkach (23%). Kryteria zakażenia wertykalnego HCV spełniało 17 (11%) dzieci, w tym 11 chłopców, 6 dziewczynek (HCV-RNA wykryto dwukrotnie w pierwszym roku życia). Zakażenie HCV stwierdzono jedynie u dzieci matek z potwierdzoną obecnością HCV-RNA w surowicy krwi. Pomiędzy 24 a 48 miesiącem życia HCV-RNA był nadal wykrywalny w surowicy u 8 z 17 dzieci zakażonych wertykalnie (ryc. 4). Zakażenie horyzontalne stwierdzono w 3 (2%) przypadkach. Sto dziesięcioro



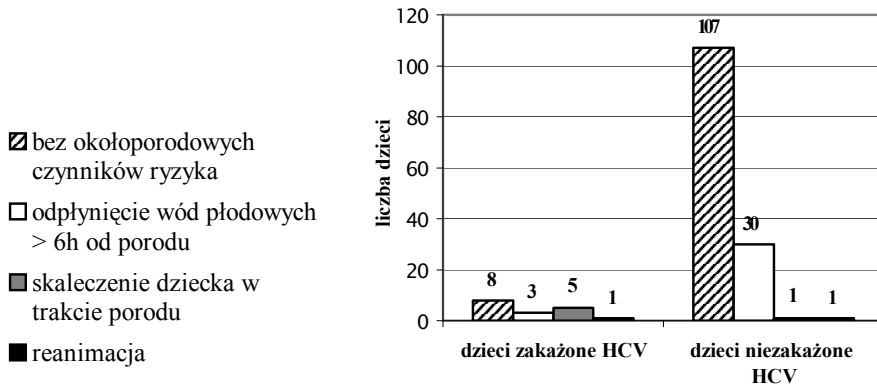
* wyłączono dzieci zakażone horyzontalnie

Ryc 4. HCV-RNA w surowicy dzieci w kolejnych miesiącach życia (n=155).

Fig. 4 HCV-RNA in children's serum in following months of life (n=155).

dzieci (80%) urodziło się porodem naturalnym, 45 (29%) cesarskim cięciem. W żadnym przypadku nie było to cięcie elektywne (planowe, na 2 tygodnie przed terminem porodu). W 7 przypadkach cesarskie cięcie było wykonane z przyczyn nagłych (bezpośrednie zagrożenie życia dziecka). Częstość zakażenia w obu grupach wynosiła odpowiednio 10/110 (9%) i 7/45 (15%). Wyniki analizy częstości zakażenia HCV w zależności od wystąpienia

okołoporodowych czynników ryzyka, takich jak : odpłynięcie wód płodowych w okresie dłuższym niż 6 godzin od porodu, poród w warunkach przerwania ciągłości powłok skórnych oraz prowadzenie akcji reanimacyjnej u dziecka bezpośrednio po porodzie przedstawia rycina 5. Czas od odpłynięcia wód płodowych do porodu był dłuższy niż 6 godzin u 3 z 17 (17%) dzieci zakażonych oraz u 30 z 138 (21%) dzieci niezakażonych wertykalnie HCV. U 5 z 17 dzieci zakażonych bezpośrednio po porodzie stwierdzono przerwanie powłok



Ryc 5. Okołoporodowe czynniki ryzyka zakażenia HCV.

Fig. 5. Peripartum risk factors of HCV infection.

skórnych (w dwóch przypadkach wymagające założenia szwów chirurgicznych), w grupie dzieci niezakażonych w jednym przypadku (29,4% v 0,7%, $p < 0,01$). Częstość zakażenia u dzieci skaleczonych w trakcie porodu wynosiła 83% (5/6), zaś u dzieci, które nie doznały takiego urazu 8% (12/149). Jedno z dzieci zakażonych i jedno z dzieci niezakażonych były reanimowane w okresie okołoporodowym. U dzieci niezakażonych przeciwciała matczyne anti-HCV zanikły do końca 12 miesiąca życia. Trwałą obecność przeciwciał anti-HCV odnotowano u 8 z 17 dzieci z zakażeniem odmatczynym. Przebieg zakażenia u wszystkich dzieci był klinicznie bezobjawowy. Aktywność aminotransferazy alaninowej (ALT) w pierwszym roku życia była podwyższona (w zakresie 1,5 x – 6 x normy dla wieku) u 8 z 17 (41%) dzieci zakażonych HCV oraz u 13 z 138 (9%) dzieci niezakażonych. W drugim roku życia podwyższoną aktywność ALT obserwowano okresowo jedynie u 5 z 17 (29%) dzieci zakażonych HCV.

Odrębną częścią badania było oznaczenie u 11 par matka-dziecko obecności HCV-RNA w surowicy oraz PBMC krwi matczynej i krwi pępowinowej. HCV-RNA był obecny w surowicy krwi u 9 matek oraz w 7 próbkach krwi pępowinowej. Badając PBMC, HCV-RNA wykryto u 9 matek oraz w 4 próbkach krwi pępowinowej.

DYSKUSJA

Częstość zakażenia wertykalnego HCV w badanej grupie wynosiła 11%. Jest to wartość wyższa od średniej podanej przez European Hepatitis C Virus Network (EPHN), określonej

na 6,2% (4). W pracy podjęto próbę wyjaśnienia tej różnicy w oparciu o analizę czynników ryzyka zakażenia wertykalnego HCV występujących w grupie badanej. Powszechnie uważa się, że głównym czynnikiem zwiększającym ryzyko zakażenia wertykalnego HCV jest wysoki poziom wirerii HCV u matek (7,8). Nie określono poziomu wirerii, poniżej którego zakażenie wertykalne HCV jest niemożliwe. Uważa się, że wiremia $> 10^5 - 10^6$ IU/ml w sposób istotny zwiększa ryzyko zakażenia. W analizowanej grupie kobiet obecność HCV-RNA w surowicy stwierdzano u 86% badanych. Jest to odsetek wyższy niż podano w piśmiennictwie (31% - 75%) (9). Poziom wirerii w czasie ciąży oznaczono u 13 matek i w 10 przypadkach był on wyższy niż 10^5 IU/ml. W celu obniżenia aktywności replikacyjnej HCV u kobiety przed zajściem w ciążę można przeprowadzić leczenie przeciwwirusowe (wg obowiązujących obecnie schematów interferonem pegylowanym i rybawiryną), pod warunkiem, że zakończenie terapii nastąpi co najmniej 6 miesięcy przed planowaną ciążą (10). Opisano niższe ryzyko transmisji HCV w grupie kobiet, które uprzednio były leczone w porównaniu z grupą kobiet nieleczonych (6,2% vs 13,3%) (11). Uzyskane wyniki sugerują celowość terapii przeciwwirusowej przed planowaną ciążą, jednak jest to możliwe jedynie wówczas, gdy kobieta wie, że jest zakażona HCV. Informacja o zakażeniu HCV matki ma ponadto wpływ na postępowanie z dzieckiem w okresie okołoporodowym. Noworodek matki zakażonej HCV powinien być jak najszybciej obmyty z mazi, wód płodowych i krwi matczynej, górne drogi oddechowe powinny być odessane z zalegającej treści.

Przeanalizowano informacje na temat czasu i przyczyn przeprowadzenia diagnostyki w kierunku zakażenia HCV oraz źródła zakażenia u 172 matek. Przed ciążą wiedziało o zakażeniu 64% kobiet, natomiast 36% zostało zdiagnozowanych w czasie ciąży lub po porodzie. W 38% przypadków diagnostyka była przeprowadzona bez związku z obciążającym wywiadem lub odchyleniami od normy w badaniu przedmiotowym. Szczegółowy wywiad epidemiologiczny odgrywa istotną rolę w diagnostyce zakażenia HCV, jednak nie zawsze umożliwia wyłonienie grupy ryzyka. W omawianym badaniu prawdopodobnego źródła zakażenia HCV nie udało się ustalić u 12% kobiet. Można zatem sądzić, że wiele kobiet w wieku rozrodczym, nie wie, że są zakażone. Wyniki potwierdzające brak wiedzy o zakażeniu HCV u znacznego odsetka osób (36%, 84%) przedstawiają inni autorzy (12,13). Należy zatem rozważyć celowość wprowadzenia badania przeciwciał anti-HCV u kobiet planujących prokreację.

W pojęciu zakażenia wertykalnego mieści się zakażenie wewnątrzmaciczne, w trakcie porodu oraz zakażenie poprzez karmienie piersią. W przypadku matek zakażonych HCV udowodniono, że karmienie piersią jest bezpieczne (4). Obecnie przeważa pogląd, że dzieci zakażają się głównie wewnątrzmacicznie. Wydaje się, że ekspozycja przezskórna lub przezśluzówkowa na zakaźny materiał w trakcie porodu musi być duża i dotyczyć powłok uszkodzonych, by doprowadzić do zakażenia HCV u dziecka. Taka ekspozycja dotyczyła 5 z 17 zakażonych dzieci obserwowanych w naszym badaniu. Kolejnym czynnikiem, który może zwiększać częstość zakażenia HCV u dzieci jest czas od odpłynięcia wód płodowych do porodu. Badacze EPHN stwierdzili, że przedłużenie tego okresu o każdą kolejną godzinę zwiększa częstość zakażenia dziecka o 3% (4). Wykazano większe ryzyko zakażenia dziecka przy czasie od odpłynięcia wód płodowych dłuższym niż 6 godzin (14,15). Takiej zależności nie stwierdzono w prezentowanym badaniu. Według badaczy EPHN (4), cesarskie cięcie nie jest zalecanym rozwiązaniem ciąży u kobiet zakażonych HCV. W badaniu EPHN nie wzięto jednak pod uwagę cięcia elektrycznego, na 2 tygodnie przed planowanym porodem, uprzed-

nie sugerowanego jako metoda zapobiegania zakażeniu wertykalnemu HCV (16). W ujęciu badaczy EPHN elektywne cięcie cesarskie, to rozwiązanie bez wskazań położniczych, przed odpłynięciem wód płodowych. Brak ochronnego znaczenia cesarskiego cięcia przeprowadzonego w terminie porodu sugeruje, że w przypadku infekcji HCV zakażenie w trakcie porodu odgrywa zdecydowanie mniejszą rolę niż zakażenie wewnątrzmaciczne i okołoporodowe. W analizowanej w niniejszej pracy grupie częstość zakażenia HCV u dzieci urodzonych porodem fizjologicznym wynosiła 9%, zaś cesarskim cięciem 15%. Siedmiu z 45 dzieci urodzonych cesarskim cięciem rodziło się w warunkach bezpośredniego zagrożenia życia. Ryzyko zakażenia HCV dziecka w sposób znaczący zwiększa niedotlenienie okołoporodowe oraz stan zagrażającej zamartwicy. W żadnym wypadku nie przeprowadzono cięcia planowego 2 tygodnie przed terminem porodu. Rola elektywnego cesarskiego cięcia w zapobieganiu zakażeniu HCV wymaga dalszych badań. Udowodniono, że okres okołoporodowy obejmujący czas ostatnich dwóch tygodni przed terminem porodu, jest okresem zmniejszonej szczelności bariery łożyskowej. Prawdopodobnie w okresie tym może zwiększać się ryzyko przenikania HCV do organizmu dziecka, być może z istotnym udziałem zakażonych mononuklearów matki. W naszych badaniach HCV-RNA wykryto w surowicy 9 z 11 badanych w okresie okołoporodowym matek oraz w 7 próbkach krwi pępowinowej. HCV-RNA wykryto w PBMC u 9 z 11 badanych matek oraz w 4 próbkach krwi pępowinowej. Należy zauważyć, że w przeprowadzonych badaniach wykrywano nie dodatnią HCV-RNA, co nie pozwala na ocenę replikacji wirusa. Istotną rolę zakażonych PBMC w zakażeniu odmatczynym HCV sugerują *Azzari* i wsp. (17). Stwierdzili oni obecność HCV-RNA w PBMC u wszystkich matek dzieci zakażonych wertykalnie HCV oraz u 24% matek dzieci niezakażonych. Autorzy ci sugerują szczególne znaczenie aktywności replikacyjnej wirusa w PBMC. *Mast* i współpracownicy (14) badali krew pępowinową oraz obwodową pobraną w okresie okołoporodowym od dzieci matek zakażonych HCV. Wykryli HCV-RNA we krwi pępowinowej u 62,5% dzieci, u których w późniejszym okresie potwierdzili zakażenie wertykalne HCV oraz u 37,8% dzieci niezakażonych. Badanie krwi obwodowej u noworodków wykazało obecność HCV-RNA u 66,7% dzieci z potwierdzonym w okresie późniejszym zakażeniem oraz u 7,4% dzieci niezakażonych. Na podstawie tych obserwacji można przypuszczać, że transmisja wertykalna HCV-RNA jest częsta. Nie wszystkie dzieci, u których bezpośrednio po porodzie jest wykrywalny HCV-RNA, są przewlekłe zakażone, bowiem u części z nich dochodzi do eliminacji materiału genetycznego wirusa z surowicy. Obecność HCV-RNA w surowicy dzieci w okresie okołoporodowym może świadczyć o transmisji wirusa bez jego replikacji. Tłumaczyłoby to zjawisko wiremii przejściowej, obserwowanej w omawianej grupie dzieci. Dalszych badań wymaga 9 dzieci zakażonych wertykalnie HCV, które w czasie 2-4 letniej obserwacji wyeliminowały HCV-RNA z surowicy. Może to być efektem wiremii przerywanej lub mikroreplikacji pozawątrobowej.

Dzieci matek zakażonych HCV rozwijały się prawidłowo. Nie stwierdzono znaczących różnic w stanie klinicznym dzieci w zależności od zakażenia HCV. Obserwacje te są zgodne z danymi z piśmiennictwa (9,18). Ocena odległych następstw przewlekłego zakażenia HCV u dzieci zakażonych wertykalnie jest przedmiotem dalszych perspektywnych badań.

PODSUMOWANIE

1. Zakażenie odmatczyne HCV jest istotną drogą zakażenia HCV u dzieci. Częstość zakażenia wertykalnego HCV była w badanej grupie wysoka (11%). Przerwanie ciągłości

- powłok skórnych u dziecka w czasie porodu w sposób istotny zwiększa ryzyko zakażenia.
2. Wieloletni bezobjawowy przebieg zakażenia HCV może opóźnić postawienie rozpoznania. Znaczna liczba dzieci zakażonych wertykalnie nie jest objęta opieką specjalistyczną.
 3. Należy rozważyć wprowadzenie diagnostyki w kierunku zakażenia HCV u kobiet w wieku rozrodczym. Istnieje konieczność przeprowadzenia dalszych badań oceniających celowość terapii przeciwwirusowej przed planowaną ciążą.
 4. Wyniki badań dotyczących udziału PBMC w przeniesieniu zakażenia HCV z matki na dziecko na obecnym etapie nie pozwalają na wyciągnięcie wniosków.

*M Aniszewska, B Kowalik-Mikołajewska, M Pokorska-Lis, A Pawełczyk,
M Radkowski, J Cianciara*

MOTHER-TO-INFANT HCV TRANSMISSION – RATE AND COURSE OF HCV INFECTION IN CHILDREN

SUMMARY

Object: to establish the rate and course of HCV infection in infants born to HCV infected mothers and to determine abilities of prevention. Methods: 155 children born to HCV infected mothers were observed from birth until age 18-48 months. Serum of infants was tested for HCV-RNA (RT-PCR, Amplicor v 2,0 Roche), for anti-HCV (EIA v. 2) and ALT activity. Infants were classified as HCV infected if their serum was found to be positive for HCV-RNA at least twice during first year of life. In 11 mothers and their newborns serum and PBMC from venous blood and from the umbilical cord were collected during delivery and examined using nested RT-PCR. Results: The overall HCV vertical infection rate was 11%. Transmission occurred more frequently in children with intrapartum exposure to maternal blood by percutaneous inoculation. None of the infected infants had clinical symptoms of hepatitis. ALT abnormal activity was detected in 43% of infected children. HCV-RNA was detected in mothers' serum and PBMC collected during delivery in 9 (9/11) samples. HCV-RNA was detected in samples from umbilical cord in serum in 7 (7/11) and in PBMC in 4 (4/11) cases. Conclusions. The risk of HCV vertical infection in present study was high. Intrapartum percutaneous exposure to maternal blood increased transmission rates. Further investigation to determine the effectiveness of antiviral therapy in prevention of mother-to-infant HCV transmission should be performed. The role of PBMC in mother-to-child HCV transmission should be investigated.

PIŚMIENNICTWO

1. Gołębiowska M, Badyra-Kowalik M, Kubicka B, i in. Częstość bezobjawowego zakażenia HCV u dzieci poddanych leczeniu szpitalnemu z różnych przyczyn. *Przegl Epidemiol.* 2003;57(4):625-30.
2. Tyczyńska-Hoffman B, Szklarska-Szczepanik A, Swincow G, i in. Hepatitis C virus infection in hospitalized children. *Med Sci Monit.* 2000;6(2):361-4.
3. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, i in. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *New Eng J Med* 1999;341:556-62.
4. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. A significant sex- but not elective cesarean section-effect on mother-to-child transmission of Hepatitis C Virus infection. *JID* 2005;192:1872-9.

5. Laskus T, Radkowski M, Wang LF, i in. Search for hepatitis C virus extrahepatic replication sites in patients with acquired immunodeficiency syndrome: specific detection of negative-strand viral RNA in various tissues. *Hepatology* 1998; 28:1398-401.
6. Radkowski M, Gallegos-Orozco JF, Jabłońska J, i in. Persistence of Hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41(1):106-14.
7. Mazza C, Ravaggi A, Rodella A, i in. Prospective Study of Mother-to-Infant Transmission of Hepatitis C Virus (HCV) Infection. *J Med Vir* 1998; 54,12-9.
8. Healy CM, Cafferkey MT, Conroy A, i in. Outcome of infants born to hepatitis C infected woman. *Ir J Med Sci* 2001; 170(2),103-6.
9. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA, EPHN Collaborators. The management of HCV infected pregnant women and their children. European paediatric HCV network. *J Hepatol* 2005; 43(3):515-25.
10. Roberts EA, Yeung L : Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002; 36 (5 Suppl):106-13.
11. Aniszewska M, Kowalik-Mikołajewska B, Marczyńska M. Mother-to-infant HCV transmission-important route of HCV infection in childhood. *E&C Hepatology* 2006; 2(1):31-5.
12. Riestra S, Fernandez E, Leiva P. Prevalence of hepatitis C virus infection in the general population of northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(5):477-81.
13. Gutierrez-Zufiaurre N, Sanchez-Hernandez J, Munoz S i in. Seroprevalence of antibodies against *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, rubella virus, hepatitis B and C virus, and HIV in pregnant women. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2004; 22(9):512-6.
14. Mast EE, Hwang LY, Dexter XY. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection Acquired in infancy. *JID* 2005;192 (1 December): 1880-9.
15. Spencer JD, Latt N, Beeby PJ, i in. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Viral Hepat* 1997;4(6): 395-409.
16. Gibb DM, Goodali RL, Dunn DT, i in. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus : evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000; 356:904-7.
17. Azzari Ch, Resti M, Moriondo M. Vertical transmission of HCV is related to maternal peripheral blood mononuclear cell infection. *Blood* 2000; 96(6):2045-8.
18. Tovo PA, Pembrey LJ, Newell ML: Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. *J Infect Dis* 2000; 181(2):419-24.

Otrzymano: 16.11.2006 r.

Adres autora:

Małgorzata Aniszewska
Klinika Chorób Zakaźnych Wiekii Dziecięcego AM w Warszawie
ul Wolska 37, 01-201 Warszawa
tel 022 3355250, e-mail: aniszewska.m@wp.pl