

© Cristina Muschinschi³, Svetlana Liubarschaia⁵,
Tatiana Raba¹, Vergil Petrovici², Natalia Cernopinski²

CRISTINA MUSCHINSCHI³, SVETLANA LIUBARSCHAI⁵, TATIANA RABA¹,
VERGIL PETROVICI², NATALIA CERNOPINSCHI²

¹IP USMF „Nicolae Testemițanu”,

²IMSP Institutul Mamei și Copilului,

³Asociația Medicală Teritorială Centru, Chișinău,

⁴IMSP SCMC „Valentin Ignatenco”

SUMMARY

HBV INFECTION IN CHILDREN AND MECHANISMS OF PERINATAL TRANSMISSION

Key words: hepatitis, HBV, child.

Introduction. Perinatal HBV infection has a risk of chronicity of up to 90-95% in the first year of life of the child.

Objective of the study. Presentation of a difficult diagnosis case with a poor prognosis.

Materials and methods. The data were obtained as a result of the analysis of medical records of the child, medical records of patient's discharge, post-mortem morpho-histological research of liver tissue, including: epidemiological data of the child's family and mother's concerning the risk of HBV infection, morbid status of the mother in pre- and during current pregnancy, history of the disease in the first days after the birth of the newborn, up to the current hospitalization; clinical-paraclinical data: blood biochemistry, markers of HBV and HCV, abdominal sonography, CT with contrast of the bile ducts.

Results. Infection of the child with HBV probably occurred intrauterine or intranatally with the onset of symptoms such as: prolonged neonatal jaundice and acholic stools, then cytolytic syndrome and detection of HBs Ag at 3 months of age.

Conclusions. HBV infection of the 5-month-old child occurred in the perinatal period, and the bile duct atresia during embryogenesis, the source of HBV infection served the mother of the child, who suffered from childhood with HVBC, HBsAg positive form.

РЕЗЮМЕ

ИНФЕКЦИЯ ВГВ У ДЕТЕЙ И МЕХАНИЗМЫ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПЕРЕДАЧИ

Ключевые слова: гепатит, ВГВ, ребенок.

Введение. Перинатальная инфекция ВГВ имеет риск хронизации до 90-95% в первом году жизни ребенка.

Цель. Постановка сложного случая с диагнозом и с неблагоприятным прогнозом.

Материалы и методы. Данные, полученные в результате ф / м амбулаторного анализа ребенка, послужили поддержкой, ф / м стационарного, посмертного морфогистологического исследование ткани печени, в том числе: эпидемиологические данные семьи ребенка и матери о риске ВГВ -инфекции, патологический статус матери в период до и во время беременности, история болезни в первые дни после рождения новорожденного, в том числе до текущей госпитализации; Клинико-параклинические данные: биохимия крови, маркеры ВГВ и ВГС, УЗИ брюшной полости, КТ с контрастом желчных протоков.

Результаты. Заражение ребенка ВГВ, вероятно, происходило внутриутробно или интранатально с появлением таких симптомов, как: желтуха и ахолический стул, затем синдром цитолиза с обнаружением HBs Ag в возрасте 3 месяцев.

Выводы. Заражение ВГВ у 5-месячного ребенка было передано в перинатальной период, атрезии желчных протоков произошли во время эмбриогенеза, источником инфекции ВГВ служила мать ребенка, перенесшего с детства ВГВ, с положительным HBsAg.

REZUMAT

INFECȚIA CU VHB LA COPII ȘI MECANISMELE DE TRANSMITERE PERINATALĂ

Cuvinte-cheie: hepatită, VHB, copil.

Introducere. Infecția perinatală cu VHB are un risc de cronicizare de până la 90-95% în primul an de viață a copilului.

Scopul. Prezentarea unui caz dificil în plan de diagnostic și cu un prognostic nefavorabil.

Material și metode. Drept suport au servit datele obținute în rezultatul analizei f/m de ambulator a copilului, f/m de staționar, cercetării morfohistologice post-mortem a țesutului hepatic, inclusiv: datele epidemiologice ale familiei și mamei copilului privind riscul infecției cu VHB, statutul morbid al mamei în perioada pre- și în timpul sarcinii

actuale, istoricul bolii din primele zile după naștere a nou-născutului, inclusiv până la actuala spitalizare; datele clinico-paraclinice, biochimia, markerii VHB și VHC, sonografia abdominală, TC cu contrastare a căilor biliare.

Rezultate. Infectarea copilului cu VHB probabil a avut loc intrauterin sau intranatal cu apariția simptomelor cum ar fi icterul neonatal trenant și scaunul acolic, apoi sindromul de citoliză și depistarea AgHBs la vârsta de 3 luni.

Concluzii. Infectarea cu VHB a copilului în vârstă de 5 luni a fost realizată perinatal, iar atrezia căilor biliare în perioada de embriogeneză, sursa de infecție cu VHB a servit mama copilului, ce suferea din copilărie cu HVBC, cu forma AgHBs pozitivă.

Introducere.

În ultimii ani în Republica Moldova, ca și în multe alte țări din vecinătate, la femeile de vârstă fertilă se constată frecvent prezența infecției cronice cu VHB, care prezintă un risc sporit de infectare perinatală a copiilor. Transmiterea perinatală a infecției cu VHB de la mamă se realizează de regulă prin următoarele căi: prenatal sau intrauterin – cu infectarea fătului (foarte rar); intranatal – în timpul nașterii; postnatal – infectarea copilului nou-născut în timpul îngrijirilor. Contractarea infecției cu VHB în perioada perinatală are un risc de cronicizare de până la 90-95% din cazuri [7, 8, 17]. Infectarea intrauterină a fătului cu VHB duce la formarea hepatitei congenitale virale B la făt care, după naștere, are o evoluție gravă și progresivă, cu formarea hepatitei congenitale cronice primare în 90% din cazuri [7, 8, 17]. Cauzele hepatitei virale B cronice la adulți, inclusiv la femei de vârstă fertilă, se regăsesc în copilărie, astfel fiind menținut lanțul epidemiologic [8, 17].

Scopul acestei lucrări este de a prezenta, în baza unui caz clinic, mecanismele de transmitere, factorii predispozanți, manifestările clinice evolutive și principiile managementului infecției perinatale virale B la un copil de 5 luni, infectat perinatal cu VHB de către mama sa, caz asociat cu anomalie congenitală severă a căilor biliare și soldat cu prognostic nefavorabil.

Material și metode.

Drept suport au servit datele obținute în urma analizei f/m de ambulatoriu (F112/e) a copilului, f/m de staționar, extrasului de externare (F003/e) nr. 1914765, cercetării morfohistologice post-mortem a țesutului hepatic, inclusiv: datele epidemiologice ale familiei și mamei copilului privind riscul infecției cu VHB, statutul morbid al mamei în perioada pre- și în timpul sarcinii actuale, istoricul bolii din primele zile după naștere a nou-născutului, inclusiv până la actuala spitalizare; datele clinico-paraclinice (rezultatele examenului de laborator al bilirubinei totale și al fracțiilor ei, ALT, AST, gama-GT, FA, datele proteinei totale, albuminei, indicelui de protrombină – IP, fibrinogenului, timpului de coagulare, creatininei, ureei, glicemiei, a echilibrului acido-bazic – EAB, ionogramei, hemoleucogramei, trombocitelor. Conform documentației medicale studiate, pacientul a fost examinat la markerii VHB și VHC prin utilizarea testelor de înaltă sensibilitate imuno-enzimatică (IE), așa ca AgHBs, anti-HCV sumar; a fost efectuată sonografia abdominală, inclusiv cu aprecierea dimensiunilor veziculei biliare, a diametrului venei

portale. Pentru diagnosticul diferențial și precizarea maladiei a fost efectuată Rx-grafia cutiei toracice, TC cu contrastarea căilor biliare, s-au analizat concluziile medicilor specialiști: chirurg, infecționist, gastroenterolog-hepatolog, rezultatele cercetării morfohistopatologice a organelor interne și a țesutului hepatic prelevate post-mortem.

Rezultate și discuții.

Pacientul de gen masculin, în vârstă de 5 luni a fost spitalizat repetat pentru persistența icterului apărut la naștere, majorarea în volum a abdomenului, asocierea sindromului de citoliză constatat în regim ambulatoriu. Prima spitalizare a avut loc la vârsta de 2 săptămâni pentru icter neonatal persistent, encefalopatie toxică. Conform anamnezei vieții, copilul a fost născut din a II-a sarcină care a evoluat cu semne de toxicoză pe toată perioada și de infecție intrauterină a fătului cu depistarea la mamă a anti-Toxoplasma gondi IgG+, anti-HSV tip 1 și 2 IgG+, anti-CMV IgG+. Copilul a fost născut la termenul de 36-37 de săptămâni, cu scor Apgar 7/8 puncte, greutatea 3170 g., talia L=51 cm., cu icter fiziologic apărut la a 3-a zi după naștere. Externat în stare satisfăcătoare din maternitate. Colectarea minuțioasă a anamnesticalui epidemiologic familial a relevat că mama copilului, de la vârsta de 9 ani, suferea cu HVBC. Deoarece se considera drept „purtaoare sănătoasă” de AgHBs, ea nu a fost examinată suplimentar pre- și pe parcursul sarcinii actuale privind statutul imuno-serologic al infecției cronice cu VHB. În antecedentele mamei, cu 2 ani până la actuala sarcină, este menționată o intervenție chirurgicală pentru fibroadenomatoză bilaterală a glandelor mamare. Prima sarcină s-a soldat cu avort spontan la termenul de 9 săptămâni. Copilul cercetat s-a născut din a II-a sarcină, cu evoluție patologică. A fost aplicat la sân în primele ore după naștere, alimentat natural timp de 2 luni. După naștere, la 24 de ore, a fost vaccinat cu vaccin anti-HVB1, iar anti-HVB2 i-a fost administrat la vârsta de 2 luni, concomitent cu VPO1, RV1, Hib1, PC1, DTP1. Aceste vaccinuri au fost însoțite de reacție postvaccinală manifestată prin agitație, cianoză periorală, febră. Vaccinarea cu vaccin BCG s-a efectuat la 8 zile după naștere.

Conform anamnesticalui bolii, icterul fiziologic la copil a apărut la a 3-a zi după naștere. El a persistat până la actuala spitalizare, cu episoade recurente, asociat cu scaune acolice, de la naștere. Prima spitalizare a copilului a avut loc la vârsta de 3 săptămâni pentru icter fiziologic trenant. S-a efectuat tratamentul cu remedii antibacteriene, simptomatice, fototerapie, timp de 8 zile, după care a fost exter-

nat la domiciliu. Greutatea corporală la externare a fost de 2970 g, bilirubina totală 197,8 mcmol/l din contul fracției indirecte, fără citoliză. Dezvoltarea fizică și statusul psihoemoțional al copilului au fost considerate corespunzătoare vârstei. La vârsta de 5 luni pacientul suportă un episod de infecție respiratorie acută, cu sindrom hipertermic, pentru care a primit tratament simptomatic la domiciliu (PO Panadol beby 240 mg/24 h timp de 3 zile consecutiv). La a 5-a zi de tratament s-a constatat agravarea stării generale cu apariția simptomelor: agitație sporită, meteorism abdominal exprimat, refuzul hranei, intensificarea icterului mucocutanat, majorarea abdomenului în volum, creșterea ALT și AST. A urmat respitalizarea în subdiviziunea de terapie intensivă și reanimare pediatrică.

Examenul clinic obiectiv a constatat: dezvoltarea fizică a copilului corespunzătoare vârstei, afebrilitate, prezența icterului intens și difuz muco-cutanat, fr-32 r/min, ps-143 b/min., G corporală de 8500 g, talia 69 cm, IP=1,02; IMC=17,3, abdomen mărit în volum, meteorism, hepatomegalie + 2,5 + 3 cm sub rebordul costal drept, cu margine rotundă, nesensibilă; absența splenomegaliei, absența edemelor periferice și a ascitei, prezența scaunului decolorat 4/zi, păstos, urina de culoare galbenă-deschisă, periodic brună. Examenul de laborator a determinat următoarele (tabelul 1): anemie de gr. II cu Hb 93-95 g/l; eritrocite $2,9-3,1 \times 10^{12}/l$; hematocrit diminuat - 25-28%, trombocitopenie $149-153 \times 10^9/l$; leucocitoză $6,9-15,9 \times 10^6/l$, neutropenie 19-38% cu granulocitoză toxică; limfocitoză 71%, apoi limfopenie 46%, VSH 5-2 mm/h, timpul de sângerare crescut - 5,3-5,45 minute. Examenul biochimic al sângelui a determinat dereglări severe ale funcțiilor de bază hepatice: hipoproteinemie 53,5 g/l; hiperbilirubinemie 92,4-223-244-204,9 mcmol/l din contul fracției conjugate (directe), hipofibrinogenemie, episoade de hipoglicemie sau hiperglicemie, hipercreatininemie, secreție diminuată a ureei. În scopul precizării statutului imunoserologic al copilului privind infecțiile cele mai frecvente, în special HVB și HVC,

a fost efectuată testarea sângelui la AgHBs cu rezultat pozitiv într-un titru înalt de 3000 ui; a fost depistat anti-HB cor total +, anti-HBs negativi, iar ADN VHB nu s-a reușit a fi determinat. A fost exclusă infecția cu virusul citomegalic cu anti-CMV IgG negativi și cea micoplasmică cu anti-Mycoplasma pneumoniae IgM negativi. Examenul general al urinei a evidențiat leucociturie 28-30 celule în câmpul de vedere, macrohematurie cu 50-60 eritrocite în câmpul de vedere. Estimarea metabolismului electrolitic și acido-bazic sangvin a constatat prezența acidozei metabolice cu creșterea ușoară bazică a pH-lui sângelui venos - 7,43-7,54; pCO_2 diminuat 29,4-22; pO_2 = 80,5-88; acidoză lactică, BE - 4,3. Examenul suplimentar instrumental prin Rx toracică a determinat semne imagistice caracteristice IRVA cu hiperareare și desen accentuat bilateral al pulmonilor, prezența timomegaliei de gr.I, reacția pleurei interlobare. Rezultatele sonografiei organelor abdominale au fost sugestive pentru un proces inflamator difuz în ficat și pancreas cu ecouri liniare multiple, veziculă biliară contractată, cu dimensiuni greu de apreciat, cu pereți îngroșați de 4 mm, dilatare a coledocului, vena portală cu diametru = 2 mm, pancreas cu dimensiuni $7 \times 7 \times 7$ mm, cu ecogenitatea crescută; absența modificărilor în parenchimul rinichilor bilateral. Neurosonografia a constatat dilatarea ventriculului III, cu ventricul lateral la nivelul coarnelor anterioare dilatat pe stânga; ecocardiografia - confirmă funcția de pompă a ventriculului stâng (VS) păstrată, prezența cordajului fals în VS, a semnelor de insuficiență a valvei tricuspide de gr. I. Pacientul a fost consultat multidisciplinar: de chirurg, care a presupus prezența icterului mecanic și necesitatea de esofagogastroduodenoscopie diagnostică, de infecționist care a suspectat prezența hepatitei acute virale nespecificate, de gastroenterolog-hepatolog pediatru. A fost constatat diagnosticul clinic de bază: Insuficiență hepatică acută. Hepatită virală B perinatală, grad maximal de activitate, cu sindrom de colestază, citoliză. Atrezie a căilor biliare? Complicații: Encefalopatie hepatică toxică acută. Sopor. Insuficiență renală

Tabelul 1. Datele examenului de laborator

Data/ Indicii de laborator	02.05	03.05	03.05	04.05	07.05	08.05	09.05	10.05
ALT, ui/l	1820	2988	1488	1850	2604	2260	1338	686
AST, ui/l	1650	769.9	950	440	2584	1788	860	277
Bil.tot., mcmol/l	92.4	99.37	89	78	220.8	223.9	244	204.9
Bil.conj., mcmol/l	50.7		43	65		107	93	98.2
amilaza, g/h/l	37.6					85	30	
fibrinogen, g/l	1.11		3.11			1.78	1.78	
calciu, ui/l	2.49	1.94				2.48	2.16	
glucoza, mmol/l	4.11					2.27	7.7	
IP, %	74		85			78	82	
prot.tot., g/l	43	53.9	59	57		52.5	56	
ureea, mmol/l	2.42	3.42				17.1	17.8	1.6
creatinina	58					271	159	50
natriu	140	137				137	134	
potasiu	4.8	3.98				5.44	5.39	

acută, anurie, sindrom hepato-pulmono-renal. Congestie pulmonară cu pleurezie interlobară. Timomegalie. Pancreatită toxică, sludj biliar toxic. Acidoză metabolică. Pe tot parcursul spitalizării pacientul a primit tratament intensiv simptomatic și de reanimare, conform recomandărilor prevăzute de protocoalele și standardele medico-sanitare naționale și internaționale pediatrie, dar care au fost neeficiente, soldându-se cu decesul. Examenul morfohistologic (post-mortem) al țesutului ficatului a confirmat prezența citoplasmei spumoase a hepatocitelor cu acumulări de bilă, dezvoltarea septurilor interlobulare, prezența necrozei hepatocitelor, a congestiei sinusoidale, a infiltrării limfocitare în tracturile portale, o reducere cantitativă a hepatocitelor, proliferarea colangioloel (Figura 1).

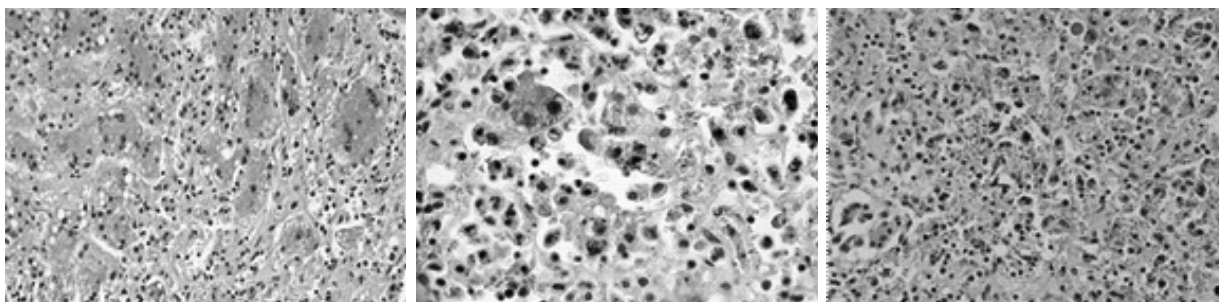


Fig. 1. Țesut hepatic cu modificări morfo-histologice caracteristice infecției virale B și atrezie de duct colecistic: prezența citoplasmei spumoase a hepatocitelor cu acumulări de bilă, dezvoltarea septurilor interlobulare, prezența necrozei hepatocitelor, a congestiei sinusoidale, a infiltrării limfocitare în tracturile portale, reducere cantitativă a hepatocitelor, proliferare a colangioloel (examinare necropsică)

Diagnosticul morfopatologic a fost constatat ca unul bicauzal, combinat din două patologii asociate concomitent: Boala principală: *prima afecțiune: Infecție de origine virală cu virusul Ag HBs pozitiv* (titru > 3000 ui): hepatită virală B cu polimorfism celular, metamorfoză gigantocelulară a hepatocitelor, distrofie vacuolară spumoasă și microveziculară cu modificări alterativ-necrotice subtotale centrolobulare, infiltrație polimorfocelulară, cu prezența proliferării colangioloel, steatoză grăsoasă focală. *A II-a afecțiune: Q89.8. Malformații mici: Q44.2 Atrezia ductului colecistic cu sindrom de colestază intrahepatică, restructurare pseudoadenomatoasă a componentei trabeculare; Q28.8. Brindă oblică intraatrială parieto-tricuspidă cu fibroză focală a endocardului atriului drept. Complicații. D84. Detresă imunologică – timomegalie reactivă, greutatea timusului 32 g (normal 12 g), fagocitoză macrofagală activă în timus cu aspecte de transformare accidentală a timusului (TAT) de gr. II, modificări reactive ale ganglionilor limfoizi mezenteriali, ale sistemului limfoido-folicular gastrointestinal, a celor paratrahiali, depleție limfocitară lienală. K85. Pancreatită acută necrotică subtotală cu steatonecroză a capsulei și țesuturilor celulo-adipoase perifocal-mezenteriale. Sindrom de vomă – esofagită erozivă necrotico-leucocitară focală cu microcolonizare bacteriană. A84.8. Septicemie virotico-bacteriană – traheobronșită segmentară erozivă cu microcolonizare bacteriană, miocardită, pneumonie interstițială microfocară, nefrită focală, mieloză reactivă a splinei, citoză reactivă polimorfocelulară intravasculară. D65. Sindromul CID – fenomen de agregație eritocitară, hemo-*

ragie intrapulmonară, gastrointestinală modificată. K72/N17. *Insuficiență hepato-renală decompensată: bilirubinemie – icter marcant poliorganice, al mucoaselor, cutaneului; nefronecroză renală. Anemie moderată poliorganice. Encefalopatie toxicodiscirculatorie – edem și ischemie focală. Sindrom toxico-distrofic poliorganice.*

Epicriza clinico-anatomomorfologică: pacientul cu antecedente de icter recidivant neonatal și postneonatal, cu un statut morbid obscur ce a evoluat cu particularități catarale, în legătură cu care fapt a fost tratat cu antipiretice (Panadol) la domiciliu. Din cauza agravării stării a fost internat pe urgență cu diagnosticul de Hepatită de etiologie nedeterminată; Icter mecanic?. În perioada de spitalizare, fiind stabilit diagnosticul de Hepatită virală perinatală tip B (AgHBs po-

zitiv), cu sindrom de colestază, citoliză, insuficiență hepatică în progresie, starea copilului s-a agravat cu o dinamică negativă prin instalarea insuficienței hepato-reno-pulmonare, soldată cu deces la a 9-a zi de spitalizare. În conformitate cu particularitățile morfopatologice atestate macroscopic și microscopic, s-a constatat că statutul morbid care a cauzat decesul copilului a fost determinat de o boală principală combinată din 2 patologii caracterizate prin leziuni malformaționale ale sistemului hepatobiliar, cu infecția determinată de virusul hepatitei B (VHB - AgHBs pozitiv > 3000 ui), manifestate prin polimorfism hepatocelular și modificări alterativ-necrotice subtotale și avansate acute ale ficatului, și de malformațiile mici ale căilor biliare – atrezie a ductului colecistic, complicate cu sindrom secundar sever de colestază intrahepatică, agravat de infecția hepatică virală B. Ulterior, maladia s-a complicat cu pancreatită acută necrotică subtotală, detresă imunologică și septicemie virotico-bacteriană secundată de SCID cu instalarea sindromului insuficienței hepato-reno-pulmonare și a encefalopatiei toxico-discirculatorii, care s-au soldat cu deces.

Hepatita cronică determinată de VHB este una dintre cele mai frecvente boli infecțioase la nivel mondial. Prevalența globală este apreciată la 350-400 milioane de persoane, cea mai înaltă rată a infecției fiind în Africa sub-Sahariană și Asia de Est (5-10% din populația adultă prezintă infecție cronică). În Europa Centrală și de Est, prevalența este estimată la 2-5%, iar în America de Nord și Europa de Vest este sub 1% [1]. 40% din populația globului locuiește în regiuni endemice pentru virusul hepatitic B, în timp ce alte 40% se

află în zone cu prevalență intermediară [2]. O treime din populația globului a fost infectată cu virusul hepatitic B, iar 5% prezintă infecție cronică, aceasta fiind rar întâlnită la copii (0-4%). Aproximativ 25% din persoanele cu infecție cronică cu VHB pot dezvolta complicații, așa ca ciroză hepatică și carcinomul hepatocelular, anual decedând aproximativ 780.000 de persoane prin aceste complicații [3, 5]. Hepatita virală B cronică la copii reprezintă o problemă importantă pentru sistemul de sănătate publică, cu un impact social comparabil cu cel al infecției HIV, tuberculozei și malariei [1, 3]. În ciuda progreselor științifice avansate, aplicării programelor globale și naționale de profilaxie nespecifică și specifică prin vaccinare anti-HVB a copiilor, tratamentului antiviral puțin eficace recomandat la ora actuală la copii, infectarea frecventă a femeilor de vârstă fertilă cu VHB și absența tratamentului antiviral în ultimele luni de sarcină la cele cu viremie a VHB, virusul rămâne a fi un factor etiologic important, cu risc major de infectare a copiilor pe cale perinatală, cu o evoluție lentă, subcută în primul an de viață, cu o rată înaltă de cronicizare începând din copilărie [4, 18, 19]. Contractarea VHB de către copiii de vârstă sub 5 ani duce la formarea HVBC în 20-50% cazuri, iar la vârsta între 6-10 ani – are riscul de evoluție spre ciroză hepatică în 1,7-4,5% [1, 3, 16].

Studiile recente efectuate în populația pediatrică estimează că 3-5% dintre copii și 0,01-0,03% dintre adolescenții cu HVBC dezvoltă ciroză hepatică (CH) sau hepatocarcinom (HCC) înainte de a atinge vârsta maturității [8, 10, 20]. Mecanismele imunopatogenetice de cronicizare și cele de fibrozare hepatică induse de VHB sunt multifactoriale și complexe și au la bază interacțiunea virusului cu sistemul imun al copilului infectat [10, 11, 15]. Modificările patologice produse de VHB la copiii infectați se presupune că sunt mediate imunologic și endocrin [6, 9, 12]. Prin studii recente a fost demonstrat că VHB are implicare în formarea diverselor anomalii congenitale la făt, în special așa ca anomalii de căi biliare [1, 2]. Vaccinarea anti-HVB a copiilor, prevăzută de Programele Naționale de Imunoprofilaxie și combatere a hepatitelor virale B, C, D, începând de la naștere, a contribuit esențial la diminuarea incidenței prin hepatită virală B acută și cronică la copii în Republica Moldova. Însă problema infecției cronice cu VHB la adolescente și femei de vârstă fertile rămâne a fi una importantă. Prevenirea infectării perinatale a copiilor cu VHB de către mamele lor infectate nu este suficient studiată, fiind elucidată în puține studii efectuate de specialiștii autohtoni. Pe parcursul ultimilor 30 de ani, cercetările științifice efectuate în acest domeniu au investigat unele aspecte etiopatogenetice și clinice ale hepatitelor virale B la adulți, femeile gravide și la copii (Drobinschi I., Andriuță C., 1993; Țibuleac S., 1998; Drobniuc J., 1998; Prisăcari V., 2003-2017; Holban T., 2009; Pântea V., 2010; Spînu C., 2016; Raba T. 2018 și alții [1, 2, 6]. Definiția de HVBC perinatală, până în prezent, nu este una unificată, diagnosticul fiind unul dificil fără un examen complex și multidisciplinar, în special la femeile de vârstă fertilă [1, 2, 19]. Noțiunea de formă congenitală de HVB (neonatală) este valabilă dacă semnele clinice de hepatită virală B s-au manifestat în primele 3 luni după naș-

terea copilului. Persistența semnelor clinice de HVB după vârsta de 3 luni impune precizarea statutului de infecție virală B perinatală cu mecanism de infectare intranatal sau postnatal [1, 2]. În cazul femeilor gravide cu infecție acută cu VHB, în 5% din cazuri, la copiii n/n se poate dezvolta forma acută de HVB, cu manifestări în primele 3-4 luni de viață, uneori cu evoluție fulminantă, cu necroză masivă a hepatocitelor și dezvoltarea insuficienței hepatice acute (IHA). În cazul când femeia gravidă suportă acutizarea HVB în ultimul trimestru al sarcinii, nou-născutul are un risc mult mai mare de infectare cu VHB [3, 5, 14].

Transmiterea transplacentară a VHB fătului, intrauterin, cu dezvoltarea hepatitei congenitale virale B se întâlnește mult mai rar, în 2-5% din cazuri [11,13,15]. Transmiterea verticală a VHB de către femeile gravide infectate cronic în fază de viremie fătului (transplacentar, intrauterin) sau nou-născutului, în timpul nașterii, este astăzi considerată cea mai frecventă cale de infectare a copiilor cu virusurile hepatotrope [13,14].

Cercetările științifice efectuate recent în plan național pe un grup de copii cu HVBC (Raba T., 2018) au demonstrat că 29% dintre copiii cu HVBC au fost infectați de către mamele lor care suferau de hepatită virală B cronică [2]. 20,6% dintre copiii cu HVBC au fost născuți de mame purtătoare asimptomatice de AgHBs [2]. În studiile sale Asrani S. K și colab., 2019 menționează că infectarea cu VHB în perioada perinatală are un risc de cronicizare în 90% din cazuri, în timp ce infectarea la o vârstă a adultului acest risc este de doar 5% [2]. Diagnosticul de HVBC perinatală se stabilește în baza prezenței manifestărilor clinico-paraclinice clasice cunoscute, a depistării AgHBs, anti-HBcor totali sau IgG, a ADN VHB în sângele pacientului sau în țesuturi, a modificărilor histologice caracteristice procesului viral, cu fibroză hepatică [1, 2, 17].

Datele prezentate de noi denotă o prudență insuficientă privind anamneza epidemiologică la femeile de vârstă fertilă infectate cronic cu VHB din copilărie. Acestea devin vulnerabile pe parcursul sarcinii sub aspectul reactivării infecției cu VHB. Statutul de purtător sănătos de AgHBs în absența citolizei sau a altor modificări patologice ale funcției ficatului la femeia de vârstă fertilă și cea gravidă nu exclude acutizarea procesului cronic viral și reactivarea viremiei VHB. Infectarea perinatală cu VHB a n/născutului de către mama lui bolnavă, în special cea intrauterină, poate duce la hepatită congenitală fulminantă în 5% din cazuri. După datele literaturii din domeniu, vaccinarea neeficientă anti-HVB după schemele clasice recomandate pentru copiii născuți de mame infectate cronic cu VHB poate fi în 5-7% din cazuri, iar refuzul părinților de la vaccinare anti-HVB a copiilor de la naștere sau vaccinarea anti-HVB mai târziu de 12 ore după naștere are un risc sporit și inevitabil pentru infectare cu VHB [1, 2]. Manifestările clinice ale hepatitei virale B congenitale și ale celor perinatale sunt similare, acestea evoluând ca primar cronice. Rezultatele obținute la realizarea acestui studiu ne-au permis să tragem următoarele concluzii:

1. Infectarea cu VHB a copilului în vârstă de 5 luni a fost realizată perinatal cu o mare probabilitate de infectare intrauterin sau intranatal, în travaliu.

2. Sursă de infecție cu VHB a servit mama copilului, care suferea din copilărie de HVBC, forma AgHBs pozitivă.
3. Profilaxia infectării perinatale cu VHB a copiilor poate fi realizată prin aplicarea insistentă a testării la AgHBs, AgHBe și ADN VHB a femeilor de vârstă fertilă și a gravidelor infectate cronic cu VHB.
4. Prezența icterului trenant, mai mult de 2 săptămâni, la copilul nou-născut în termen de mama infectată cronic cu VHB și cel sugar, până la vârsta de 3 luni cu icter prelungit, necesită examinare la markerii VHB, inclusiv a ADN VHB, în scopul unui diagnostic cât mai precoce al infecției perinatale.
5. Icterul trenant la copiii nou-născuți și în primele 3 luni de viață asociat cu scaune acolice necesită examen clinic și instrumental pentru excluderea anomaliilor intrahepatice și extrahepatice ale căilor biliare. Asocierea anomaliilor de căi biliare la copilul nou-născut și a infecției cu VHB are riscul unei evoluții progresive spre insuficiență hepatică și deces.
6. Vaccinarea anti-HVB a copiilor născuți de mame infectate cronic cu VHB trebuie să fie realizată în primele 12 ore, și nu în primele 24 de ore cum este prevăzut pentru copiii fără risc epidemiologic. Concomitent cu administrarea primei doze de vaccin anti-HVB, este necesară administrarea de imunoglobuline specifice anti-HVB (Ig specifice anti-HVB), cu continuarea imunizării conform calendarului de Imunoprofilaxie și administrarea repetată a Ig specifice anti-HVB.
7. Hepatita virală B perinatală acută și anomalia congenitală a căilor biliare soldate cu dezvoltarea insuficienței hepatice acute necesită un management individual, cu examinarea posibilității transplantului hepatic și a terapiei etio-patogenetice antivirale după scheme individuale recomandate copiilor.

Bibliografie

1. Pântea V. Hepatitele virale C, B și D acute și cronice. Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice, evolutive și de tratament. Referatul tezei de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2010, p. 108
2. Raba T. Hepatitele virale B și C cronice la copii: particularitățile clinice, imunologice, evolutive și optimizarea tratamentului antiviral. Autoreferatul tezei de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2018, p. 48
3. Țibuleac S. Afecțiuni hepato-biliare la gravide 52-101. Monografie. Î.S.F.E.P. "Tipografia centrală". Chișinău, 2011, p. 52-101
4. Rusu G. Boli infecțioase la copii. Manual. Chișinău, 2012, p.194-208
5. Castraveț Irina. Managementul sarcinii în hepatitele virale cronice. Rezumatul tezei de doctor, Chișinău, 2016, p. 86-90.
6. Raba T. Hepatitele virale B, C, D cronice la copii. Monografie. Chișinău, 2016, p.43-142.
7. Luca A. S. Tehnica real-time PCR pentru detecția și cuantificarea genotipurilor de virus hepatic B. Rezumatul tezei de doctorat. Iași, 2017, p. 25
8. Lupașco I. Hepatitele virale B, C la adulți (factori de risc, particularități clinic-evolutive, hormonal metabolice, imunologice și optimizarea metodelor de tratament). Teza de doctor habilitat în științe medicale. Chișinău, 2017, p.302
9. Raba T. Rolul imunității celulare și al citokinelor proinflamatorii în imunopatogeneza hepatitelor virale B cronice la copii. Conferința Națională de Gastrologie și Hepatologie cu participare internațională "Actualități în gastroenterologie și hepatologie". În.: Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Chișinău, 2016, nr. 4 (68)/2016, p. 78-82
10. Spănu C. Programul Național de combatere a hepatitelor virale B,C și D pentru anii 2012-2016. În: Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 17.02.2012, nr.34-37, art. 115.
11. Țibuleac S., Gâlcă R. Despre cinci cazuri de hepatită virală acută B la sugari în două familii în perioade diferite de studiu a hepatitelor virale. Sinopsia Professorum. Seria Medicina. Chișinău, 1999, p. 102-103.
12. Pântea V. Hepatitele virale acute și cronice (etiologie, epidemiologie, patogenie, tablou clinic, diagnostic, tratament și profilaxie). Chișinău, 2014, p.259.
13. Guidelines for the screening, care and treatment of person with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016. Geneva: World Health Organization; 2016. <http://apps.who.int/iris> .
14. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study, 2013. In: Lancet, 2015. V. 385 (9963), p.117-171.
15. Mohan P. et al. Evaluating progression of liver disease form repeat liver biopsies in children with chronic hepatitis C: a retrospective study. In: Hepatology, 2013, V. 58(5), p.1580-1586.
16. Sokal E.M. et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN Clinical Practice Guidelines. In: Journal of Hepatology, 2013, V.59, p.814-829.
17. Sunbul M. Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance. In: World J Gastroenterol, 2014, V. 20 (18), p. 5427-5434.
18. Trautwein C. et al. Hepatic fibrosis: concept of treatment. In: J of Hepatologz, 2015, v. 62, S15-S24.
19. Гриневич В. В. Нейроэндокринные взаимодействия в гипоталамусе и их роль в адаптивных реакциях организма: Автореф.дисс.док.мед.наук, М., 2000, 25 с.
20. Раба Т. Хронический вирусный гепатит В и С у детей, рожденных от инфицированных HBV и HVC матерей. В: Детские инфекции. Москва, 2017, т. 16, № 1, с. 12-15. IF 0,438. Elibrary.ru, <http://detinf.elpub.r>.