

## MANAGEMENTUL SARCINII ÎN HEPATITELE VIRALE CRONICE.

**Irina Castraveț**

(Conducător științific, D.h.m, Conf. universitar Olga Cernețchi)  
Catedra Obstetrică și Ginecologie (rezidențiat) USMF „N. Testemițanu”

### Summary

#### **The management of pregnancy in the viral chronic hepatitis**

This article represents a collection of data from latest medical sources, which reflects one of the important problems of obstetrics and in particular the effect of viral chronic hepatitis on pregnancy, treatment strategies, and underlined specific particularities. During the study, the information about frequency of viral chronic hepatitis and its effects over the level of prenatal indices was presented and analyzed. A fundamental moment is the selection of the optimal method of delivery in order to improve the prenatal results.

### Rezumat

Articolul dat prezintă o culegere de date din literatură modernă, în care se reflectă una din importante probleme ale obstetricii și anume influența hepatitelor virale cronice asupra sarcinii, tactică de conduită, fiind semnificate unele particularități specifice. În cadrul lucrării au fost prezentate și analizate date despre incidența hepatitelor virale cronice și influența acestuia asupra nivelului indicilor perinatali. Un moment fundamental este și elecția metodei optime de naștere în scopul îmbunătățirii rezultatelor perinatale.

Hepatita virală – este un sindrom clinico-morfologic, ce are diferite cauze de apariție și se caracterizează prin diferit grad de necroză și inflamație a hepatocitelor. Conform Clasificației Internaționale, prin termenul de „Hepatită cronică” (HC) se presupune așa inflamații difuze ale ficatului, la care schimbările clinice și de laborator, și cele morfologice persistă 6 și mai multe luni.

Ultimele decenii sunt caracterizate de creșterea numărului persoanelor infectate și a celor care suferă de boli cronice ale ficatului (BCF), îndeosebi printre persoanele tinere și de vârstă reproductivă. Reieșind din aceasta, crește respectiv și numărul gravidelor printre femeile care suferă de BCF, ceea ce are o importanță semnificativă medico-socială, ținând cont de gravitatea bolii, procentul de cronicizare, invalidizare și de dezvoltare primară a cancerului ficatului. Particularitățile evoluției BCF la gravidele, conduitei sarcinii, indicațiile pentru tratamentul medicamentos, inofensivitatea lui, sunt studiate incomplet. Cea mai frecventă formă de afectare a ficatului este hepatita cronică de etiologie virală (este dovedit rolul virusurilor hepatitei B /HBV/, C /HCV/ și D /HDV/), mai rar – hepatita autoimună și medicamentoasă, forma colestatică de afectare, alcoolică și altele [33].

Conform estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), 2 miliarde de oameni din populația globului, au contractat infecția cu virusul hepatitei B (VHB), dintre care 350-400 milioane de persoane ce au o infecție cronică, au riscul de a se infecta cu virusul hepatitei D (VHD) [24].

În ultimii ani, datorită implementării active a măsurilor de profilaxie specifică și nespecifică, în majoritatea țărilor europene și mondiale, morbiditatea cauzată de hepatita virală B (HBV) acută a fost redusă esențial [33]. Necătfînd la aceasta, tendința de reducere în continuare a morbidității, problema HVB (inclusiv și HVD) rămîne a fi o problemă prioritară atît pe plan mondial, cît și în majoritatea țărilor europene, inclusiv și în Republica Moldova.

Anual se înregistrează mai mult de 10 mln. de persoane infectate cu virusul hepatitei B. În fiecare an apar în diferite zone geografice, peste 100 mii cazuri de hepatită fulminantă, 400 mii hepatite cronice (HC), 700 mii ciroze hepatice (CH) și aproximativ 300 mii cazuri de carcinom primar (CPH). Astfel, numai hepatita virală B duce anual la 500 mii – 1,2 milioane de decese, reprezentînd a 9-a cauză de deces în lume și a 2-a cauză de mortalitate cauzată de cancer după tutun. Conform estimărilor secției epidemiologice a CDC (Centrul de supraveghere și prevenție a bolilor, Atlanta), 30% de ciroze hepatice și 53% de cancer primar hepatic sunt ca urmare a HVB

[24]. Infecția combinată cu doi sau trei virusi hepatici sporește progresarea maladiei [32]. Rata de cronicizare a infecțiilor virale hepatice provocate de virusul hepatitei B, constituind 15-20%.

Pentru prima dată ca formă nozologică de sinestătătoare, hepatita virală B (HBV) în republica noastră, a început să fie înregistrată din anul 1966. Vaccinarea selectivă și totală a nou născuților pe parcursul ultimilor 17 ani, precum și implementarea altor măsuri preventive nespecifice, în special efectuarea tuturor vaccinărilor cu seringi getabile, au contribuit eficient la reducerea morbidității copiilor. În pofida rezultatelor obținute, indicii morbidității prin hepatita virală B, depășesc cu mult indicii înregistrați în majoritatea țărilor europene și contribuie la sporirea numărului de bolnavi cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer primar hepatic. Conform datelor statistice, în Republica Moldova anual se înregistrează circa 2700 purtători de HBsAg noi depistați, circa 7000 persoane cu HV și CH, circa 200 cazuri CPH. În urma HC și CH anual decedează peste 3000 persoane, iar în urma CPH – circa 300 bolnavi [24].

Începînd cu anul 1968, în practica clinică este folosită clasificarea HC, în baza căreia este pus principiul morfologic (Gavana, 1968). O nouă clasificare, propusă la Congresul Internațional de gastroenterologie în 1994 în Los-Angeles cere evidențierea în diagnostic a factorului etiologic. Paralel cu aceasta, se recomandă de a evidenția gradul de activitate a procesului patologic, care se apreciază în baza clinicii, datelor de laborator și rezultatelor histologice a biopstatelor ficatului.

Etiologia virală este acceptată de toți savanții, semnificația medicamentelor și a alcoolului în dezvoltarea HC, este sub semnul întrebării, iar unii autori neagă rolul lor și se bazează pe neclaritatea mecanismelor posibile cronicizării procesului în ficat [33].

Influența sarcinii asupra hepatitei virale cronice a fost studiată de mai mulți cercetători. S-a constatat că la majoritatea gravidelor sarcina nu influențează asupra evoluției bolii și nu prezintă un risc pentru ea [33]. Evoluția hepatitei virale cronice la gravide este caracterizată de obicei de o activitate redusă și de acutizări rare (în acest caz vor fi crescute semnele de citoliză, cel mai des – în primul trimestru a sarcinii sau după finisarea ei). Activitatea procesului în ficat deseori scade în a doua jumătate a sarcinii din contul hipercorticismului. Factorii de risc în dezvoltarea acutizării sau complicației patologiei ficatului în legătură cu sarcina, sînt prezența procesului activ sau a colestazei, prezența cirozei ficatului cu semne de hipertenzie portală pînă la sarcina [7,21,31,33].

#### *Influența hepatitei cronice asupra evoluției și finisării sarcinii.*

Majoritatea autorilor confirmă că infecția virală a mamei nu influențează evoluția sarcinii și finalizarea ei, nu crește riscul de avorturi spontane și nici nu duce la sporirea anomalilor congenitale [16,27]. Necătfînd la aceasta, gravitatea afectării ficatului și prezența cirozei hepatice, a proceselor active în ficat și/ sau colestaza, determină riscul de apariție a complicațiilor în evoluția sarcinii, urmărilor nefaste pentru făt: în caz de hepatită cronică virală activă, mai ales în stadiile de ciroză a ficatului, manifestă un risc crescut de gestoză, nașteri premature și de creștere a mortalității perinatale [7,33].

Problema de bază legată de prezența infecției virale la mamă, este riscul de infectare a copilului cu virusii hepatitelor. Calea perinatală de infectare prezintă una din cele mai de bază căi de răspîndire a HBV. Riscul acestei căi de infectare depinde de spectrul marcherilor. În caz de prezența a HBsAg și HBeAg, riscul de infectare constituie 80-90%, iar riscul de dezvoltare a infecției cronice la cei infectați la naștere – 90% (cu risc crescut de dezvoltare ulterioară a cirozei hepatice și a CHC); în caz de prezența a HBsAg și fără de prezența HBeAg, riscul de infectare constituie 2-15%, infecția cronică la copii infectați se manifestă foarte rar, în schimb se pot manifesta hepatite acute, chiar fulminante la nou-născuți [16,23]. Rolul de răspîndire a virusului, cît și nivelul portajului de HBsAg și HBeAg, foarte mult variază în diferite zone geografice. În Russia, care se atribuie la regiunile cu un nivel mediu și semnificativ variabil în diferite regiuni a nivelului de portaj a HBsAg, frecvența portajului de HBeAg pozitiv (nu depășește 5-10%) și corespunzător riscul de transmitere perinatală a infecției, la fel variază [34,36].

Mecanismul de bază de infectare în timpul nașterii se consideră pătrunderea sîngelui matern pe echimozele superficiale, conjunctiva fătului, în timpul trecerii lui prin căile de naștere,

prin aspirarea apelor amniotice și prin așa numitele infuzii materno-fetale prin vena ombelicală, în urma ruperii vaselor mici placentare [14]. În favoarea infectării în timpul nașterii ne arată nu numai manifestarea semnelor de infecție în datele de laborator a nou-născuților în vârsta de trei luni (ce corespunde perioadei medii de incubație a HBV) și infecțiozitatea dovedită a secretului vaginal a lichidului amniotic, a aspiratului din conținutul gastric a nou-născuților, a sîngelui ombelical, dar și eficacitatea imunoprofilaxiei specifice efectuate în primele ore după naștere.

De asemenea a fost demonstrată posibilitatea de transmitere a HBV pe cale transplacentară. La o parte de nou-născuți (de la 5 la 15% de nou-născuți de la mamă purtătoare de HBsAg și HBeAg), HBsAg și ADN HBV se depistează imediat după naștere și imunoprofilaxia la acești copii se dovedește neefectivă [8,11]. În literatura de specialitate sunt descrise nu numai cazuri de hepatită virală congenitală, dar și cazuri cazuistice de ciroză, chiar și ciroză-cancer a nou-născutului [33,35]. În regiunile cu un nivel înalt de infectare cu hepatita virală B și o frecvență înaltă de AgHBe cu utilizarea reacției de polimerază în lanț, este demonstrată infectarea feților la diferite termine de sarcină [15,28], cât și frecvența înaltă (pînă la 45% în trimestrul trei de sarcină) de infectare a celulelor endoteliale ale capilarelor vilozităților placentare [28]. Se presupune rolul HBcAg materni, a căror trecere placentară este dovedită în scăderea riscului de infectare transplacentară a fătului și modularea a infecției la făt [1,3].

Infectarea postnatală cu HBV (în timpul îngrijirii nou-născutului, alăptării) se consideră mai puțin importantă, efectuarea vaccinării la naștere protejează de dezvoltarea infecției în perioada postnatală. Necătînd la aceea că HBsAg HBV DNA se depistează în laptele mamelor-purtătoare, nu au fost constatate diferențe în frecvența infectării copiilor ce au primit o alimentație naturală vis-a-vis de cei cu alimentație artificială [2,11].

Pentru HCV, ca și pentru HBV, este demonstrată posibilitatea de infectare pe cale perinatală, însă în legătură cu infecțiozitatea mult mai redusă a HCV, rolul infectării perinatale în răspîndirea acestei infecții (spre deosebire de HBV), este nesemnificativ. În cercetări unice este arătată prezența HCV RNA în lohii și lichidul amniotic. Au fost efectuate zeci de cercetări consacrate aprecierii riscului de transmitere a HCV de la mamă la făt, rezultatele cărora au fost publicate în numeroase articole [4,25,29]. Este arătată corelația riscului de infectare a copilului cu prezența și nivelul viremiei HCV la mamă (cu toate că nivelul viremiei care ar presupune infectarea copilului, nu poate fi determinat) [20]; la persoanele infectate cu HCV și HIV, caracterizate prin nivelul înalt al viremiei a HCV, riscul de infectare a copilului e de 3-5 ori mai mare. Nu s-a obținut o corelație precisă între riscul de infectare a copilului și genotipul de HCV, la fel și cu prezența sau lipsa manifestărilor clinice și de laborator a hepatitelor cronice la mame [4,25,29].

Se presupune că infectarea cu HCV, cât și cu HBV, poate avea loc atît în timpul nașterii, cât și în perioada prenatală (transplacentar) și posnatală. Conform datelor literaturii, posibilitatea de infectare intrauterină este demonstrată prin depistarea HCV RNA în plasma sangvină a nou-născuților în primele ore după naștere [19,20]. Depisterea la copii a unui nivel mai mic de heterogenitate a HCV decît la mamă, ne permite să presupunem că copilului i se transmite doar o parte mică de subpopulație maternă de HCV, cu o capacitate înaltă de infecțiozitate. E menționată, la fel ipoteza că anticorpii HCV materni pot preîntîmpina infectarea copilului, diminuînd numărul particulelor virale [13]. Se cunosc date ce demonstrează că modul de naștere (per vias naturalis sau prin operația cezariană) nu influențează frecvența infectării perinatale cu HCV [20,29]. În schimb, în cercetările efectuate recent în Marea Britanie și Irlanda, s-a observat că nașterea prin operația cezariană pînă la ruperea pungii amniotice, se asociază cu un nivel mult mai mic a riscului de transmitere a HCV la copil, decît în nașterea pe cale naturală sau operația cezariană de urgență [9]. La toți noi-născuții de la mame infectate cu HCV în plasma sangvină se determină anticorpi anti-HCV materni, care au pătruns prin placentă. La copiii neinfecțați, anticorpi dispar pe parcursul primului an de viață, cu toate că în cazuri rare ei se pot depista și la 1,5 ani [20,25]. La majoritatea ( $\approx 90\%$ ) copiilor infecțați, HCV RNA începe să fie depistat în plasma sangvină la vârsta de 1-3 luni (ceea ce demonstrează prioritatea infectării în timpul nașterii) și, de regulă, este însoțit de o manifestare persistentă a anticorpilor anti-HCV în

următorii ani de viață. La o parte de copii (pe fon de imunosupresie, în caz de coinfecție cu HIV, cât și în caz de etiologie neclară), se observă o infecție HCV persistentă în lipsa depistării de anti-HCV [22]. În cercetările efectuate recent în Izrael, la 5 din 23 (22%) de noi-născuți de la mame infectate cu HCV, HCV RNA a fost depistat în plasma sangvină la 48 ore după naștere, însă în toate cazurile viremia nu s-a depistat la a șasea lună de viață, cu o dispariție ulterioară și a anticorpilor anti-HCV [12]. Posibilitatea de infectare tranzitorie și eliminarea HCV la noi-născuți, cât și rolul anticorpilor materni în preîntâmpinarea sau eliminarea infecției necesită să fie studiată în continuare.

Necătfînd la aceea că HCV RNA poate fi depistată în titru foarte mic în laptele mamelor infectate cu HCV, rezultatele cercetărilor efectuate, au dovedit că alimentația naturală nu sporește riscul de infectare a noi-născuților [29]. La majoritatea copiilor infectați în perioada perinatală, prevalent se dezvoltă hepatita cronică, care la examen morfologic se caracterizează de regulă, printr-o evoluție lentă și o activitate redusă (sau schimbări minimale). Însă, evoluția obișnuită a HCV dobîndite perinatal este insuficient studiată și necesită investigații prospective [22].

*Particularitățile de conduită și de tratament a femeilor de vîrstă reproductivă și a gravidelor cu hepatită cronică de etiologie virală.* Luînd în considerație că BCF de etiologie virală la pacientele de vîrsta fertilă poate prezenta un risc nu numai pentru sănătatea ei, cât și pentru urmașii ei, îndeosebi de actual și important este diagnosticul precoce și tratamentul adecvat. Pentru diagnosticul la timp, au importanță investigațiile la HBsAg și la anticorpi anti-HCV a femeilor din grupele de risc de infectare cu heptite virale. La baza tratamentului contemporan a BCF de etiologie virală stau preparatele antivirale. A fost demonstrată eficacitatea preparatelor de  $\alpha$ -interferon și analogul nucleozidic a lamivudinei [5,18]; a hepatitei virale C cronice – cu preparate de  $\alpha$ -interferon sau în combinație cu nucleozidul sintetic a ribavirinei; pentru tratamentul hepatitei Delta fiind utilizate doar preparatele de  $\alpha$ -interferon. Indicațiile pentru utilizarea tratamentului etiotrop contemporan, eficacitatea căruia (mai ales în caz de forme de hepatită neactivă și puțin activă), nu este înaltă, se depistează prezența de manifestări de laborator și morfologice a activității maladiei. Avînd în vedere lipsa imunoprofilaxiei specifice a infecției perinatale a HCV, cât și reușitele relativ mari obținute în tratamentul acestei infecții (în comparație cu HBV și HDV), prin cîntărirea indicațiilor de tratament a femeilor tinere, care au hepatită C slab activă, dorința viitoareii mame de a preîntîmpina riscul de infectare a copilului, trebuie să fie privită ca un argument de bază în favoarea administrării tratamentului.

Conform recomandărilor întocmite de Asociația Europeană de studiere a ficatului și recomandărilor OMS, sarcina nu este contraindicată femeilor infectate cu virusii hepatitei. Toate gravidele sunt supuse investigației obligatorii la prezența a HBsAg în plasma sangvină. Recomandările referitor la screeningul anticorpilor anti-HCV la gravide, rămîn discutabile, investigații fiind supuse gravidele din grupele de risc [6].

Luînd în considerație particularitățile evoluției hepatitei virale cronice la gravide, cât și efectele antiproliferative a  $\alpha$ -interferonului, efectuarea terapiei antivirale în timpul sarcinii nu se recomandă. La ziua de astăzi, în literatură, sunt descrise cîteva zeci de cercetări asupra sarcinilor spre finalizare, în timpul cărora din cauza diagnosticării întîrziate a sarcinii sau după indicații vitale a pacientelor ce sufereau de afecțiuni tumorale, a fost utilizat  $\alpha$ -interferonul. Nu au fost remarcate cazuri de malformații congenitale, însă a fost depistată o incidență înaltă de hipotrofie fetală. În baza acestor date, se consideră că în caz de apariție a sarcinii pe fondalul continuării terapiei cu  $\alpha$ -interferon, nu sunt indicații absolute către întreruperea acesteea [10]. Conform datelor, ribavirină posedă efecte teratogene, fiind contraindicat în timpul sarcinii; sarcina este posibilă nu mai devreme decît 6 luni după cura de tratament. Necătfînd la o anumită experiență în vederea utilizării lamivudinei în combinație cu alte preparate antivirale la gravide HIV infectate, inofensivitatea ei pentru făt încă nu este demonstrată [17,18].

Pînă la ziua de astăzi nu sunt argumente concrete pentru recomandarea operației cezariene cu scop de reducere a riscului de infectare a fătului cu HBV, cât și cu HCV.

Toți noi-născuții de la mame purtătoare de HBsAg sunt supuși imunoprofilaxiei obligatorii. Prima administrare a vaccinului (dar la copii de la mame purtătoare de HBsAg și HBeAg este de dorit în combinație cu HBIg) trebuie să fie efectuată în primele 12 ore după naștere, următoarele – după 1 și 6 luni [18]. În Moldova, vaccinarea nou-născuților este inclusă în calendarul profilactic de vaccinare. Eficacitatea imunizației pasiv-active a nou-născuților de la mamele purtătoare de HBsAg în legătură cu preîntâmpinare infecției HBV cronice la copii, depășește 90% [16,23]. În afară de aceasta, ea preîntâmpină dezvoltarea infecției cu HDV la copii. În unele țări cu un nivel înalt de portaj, a fost elaborată o schemă de imunoprofilaxie pasivă a infecției intrauterine cu ajutorul imunoglobulinei, introdusă mamei purtătoare de HBsAg și HBeAg în trimestrul al treilea de sarcină, în trei etape cu 3, 2 și 1 luni pînă la naștere. Astfel de imunoprofilaxie s-a dovedit inofensivă pentru făt și duce la o scădere semnificativă a riscului de dezvoltare la el a infecției HBV cronice [30]. Prezintă interes informație despre utilizarea lamivudinei în ultimul trimestru de sarcină la bolnave HBeAg pozitivi cu hepatită B cronică, cu scop de profilaxie de infectare intrauterină a fătului [26]. Prezența infecției cu HBV sau HCV la mame, nu este privită în calitate de contraindicație de alimentare naturală a nou-născutului [16,21].

Pentru diagnosticul infecției HCV la copii, născuți de mame purtătoare, se recomandă testarea la HCV RNA (nu mai puțin de 2 ori), începînd cu a 3-6 lună și la anticorpi anti-HCV, nu mai degrabă de luna a 12 de viață [22,29].

#### **Bibliografie**

1. Alexander G.J.M., Eddleston A.L.W. Does maternal antibody to core antigen prevent recognition of transplacental transmission of hepatitis B-virus infection? // *Lancet*. - 1986. - v. 1. - p.296-297.
2. Beasley R.P., Stevens C.E., Shiao I-S, Meng H-C. Evidens against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. // *Lancet*. -1975. -v.2.-p.740-741.
3. Chang M.H., Hsu H.Y., Huang M.H. et al. The role of transplacental hepatitis B core antibody in the mother-to-infant transmission of hepatitis B virus. // *J.Hepatol*. - 1996. - v.24. - p.674-679.
4. Dienstag J.L. Sexual and perinatal transmission of hepatitis C. // *Hepatology*. - 1997. - v.26 (Suppl. 1) -p.66S-70S.
5. Dusheiko GM. Lamivudine treatment of chronic hepatitis B. *Rev Med Virol* 1998; 8:153-9.
6. EASL International Consensus Conference on hepatitis C. // *J.Hepatol*. - 1999. - v.30. - p.956-961.
7. Everson G.T. Liver problems in pregnancy: part 2 - managing pre-existing and pregnancy-induced liver disease. // *Medscape Womens Helph*. - 1998. - v.3. p.2.
8. Ghendon Y. Perinatal transmission of hepatitis B virus in high-incidence countries. // *J.Virol.Methods*. - 1987. - v.17.- p.69-79.
9. Gibb D.M., Goodall R.L., Dunn D.T et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: Evidence for preventable peripartum transmission. // *Lancet*. -2000. - v.356. - p.904-907.
10. Hiratsuka M., Minakami H., Koshizuka S., Sato I. Administration of interferon-alpha during pregnancy: effects on fetus. // *J.Perinat.Med*. -2000. - v.28. - p 372-376.
11. Jin O.C. Neonatal Immunization against viral hepatitis. // *J.Pediatr.Obstet.Gynec*. - 1987.- v.244. -p.5-12.
12. Ketzinel-Gilad M., Colonder S.L., Hadary R. et al. Transient transmission of hepatitis C virus from mothers to newborns. // *Eur.J.Microbiol. Infect. Dis*. -2000. - v.19. - p.267-274.
13. Kudo T., Yanase Y, Ohshiro M. et al. Analysis of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus: quasispecies nature and buyant densities of maternal virus populations. // *J.Med.Virol*. - 1997. -v.51.-p.225-230.
14. Lee A.K.J., Ip H.M.H., Wong V.C.W. Mechanisms of maternal-fetal transmission of hepatitis B virus. // *J.Inf.Dis*. - 1978. - v.138. -p.668-671.
15. Li L., Sheng M-H., Tong S-P. et al. Transplacental yranssmission of hepatitis B virus [letter]. // *Lancet*. - 1986. - v.2. - p.872.

16. Michelsen P.P., Van Damme P. Viral hepatitis and pregnancy. // Acta Gastroenterol.Belg. - 1999. -v.62.-p.21-29.
17. Morris A.B., Cu-Uvin S., Harwell J.I. et al. Multicenter review of protease inhibitors in 89 pregnancies. // J.Acquir.Immune.Defic.Syndr. -2000. -v.25. - p.306-311.
18. Pîntea V.. Tamentul cu Lamivudină în hepatite virale B cornice în faza replicativă. //Analele Științifice, ediția VI, -2005. -v.3,B. -p.330-333.
19. Rapicetta M., Argentini C., Spada E. et al. Molecular evolution of HCV genotype 2c persistent infection following mother-to-infant transmission. //Arch.Virol. - 2000. - v.145. - p. 965-977.
20. Resti M., Azzari C., Manneli F. et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV-1. Tuscany Study Group on hepatitis C virus infection. // B.M.J. - 1998. - v.317. - p.437-441.
21. Riely C.A. Liver disease in pregnant patient. // Am.J.Gastroenterol. - 1999. - v.94. - p.1728-1732.
22. Ruiz-Moreno M., Leal-Orozco A. and Millan A. Hepatitis C virus infection in children. // J.Hepatol. - 1999. - v.31 (Suppl.1). - p.124-129.
23. Shiraki K. Perinatal transmission of hepatitis B virus and its prevention. // J.Gastroenterol.Hepatol. - 2000. - v.15. Suppl: Ell-15.
24. Spînu V., Particularitățile hepatitei virale B, //Chișinău -2008.
25. Thomas S.L., Newell M.L., Peckham C.S. et al. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risk of transmission to infants born to mothers with and without HCV viraemia or human immunodeficiency virus infection. // Int.J.Epidemiol. - 1998. -v.27. -p. 108-117.
26. Van Nuen A.B., de Man R.A., Heijtkink R.A. et al. Lamivudine in the last 4 weeks of pregnancy to prevent perinatal transmission in highly viremic chronic hepatitis B patients.// J.Hepatol. - 2000. -v.32. -p. 1040-1041.
27. Wirsing von Koning C.H. Hepatitis viruses and pregnancy. // Immune Infect. - 1993. - v.21. - p.16-19.
28. Yan Y., Xu D., Wang W. The role of placenta in hepatitis B virus intrauterine transmission. // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. - 1999. - v.34. - p. 392-395.
29. Zanetti A.R., Tanci E. and Newell M.L. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. //J.Hepatol. - 1999. - v.31 (Suppl.1). - p.96-100.
30. Zhu Q., Lu Q., Gu X et al. A preliminary study on interruption of HBV transmission in uterus. // Clin.Med.J. (Engl). - 1997. -v.110. -p.145-147.
31. Апросина З.Г., Игнатова Т.М., Шехтман М.М. Хронический активный гепатит и беременность. // Тер.архив. - 1987. - №8. -С.76-82.
32. Андриуца К.А., Вязов С.Д., Блохина Н.П. Вирусный гепатит дельта. Кишинев: Штиинца, 1993.
33. Игнатова Т.М., Апросина З.Г., Шехтман М.М., Сухих Г. Т. Вирусные хронические заболевания печени и беременность. // Акуш. и гин. - 1993. -№2.С.20-24.
34. Кузин С.Н. Сравнительная эпидемиологическая характеристика гепатитов с парентеральным механизмом передачи возбудителей в России и других странах СНГ. Автореферат дисс.докт.мед.наук. Москва, 1998.
35. Тер-Григорова Е.Н., Тер-Григорьев В.С. Врожденный вирусный гепатит: патология плода и ребенка при внутриутробном инфицировании вирусом гепатита. // М.: Медицина,1967.
36. Шахгильдян И.В., Фарбер Н.А., Кузин С.Н. и др. Перинатальное инфицирование вирусом гепатита В и вопросы специфической профилактики. // Вестн.АМН СССР. - 1990. -№7. - С.29-32.