

Concluzii

Densitatea osoasă redusă, deformări ale sistemului osos sunt complicații frecvent diagnosticate la copiii cu FC. Copiii preșcolari și școlarul mic cu FC prezintă o mineralizare mai bună a oaselor (scorul Z - $2,65 \pm 0,56$ DS), iar în grupul copiilor mai mari de 12 ani predomină semne de osteoporoză (scorul Z - $3,61 \pm 0,42$ DS). Corijarea stărilor de hipovitaminoză și deficiența a mineralelor de la vârste precece la pacienții cu FC, prin administrarea remediilor medicamentoase Calcemin și Jungle sau Teravit antistres, influențează benefic indicii scorului Z cu majorarea valorilor până la - $2,44 \pm 0,47$ DS în grupul copiilor mai mici de 12 ani și la - $2,85 \pm 0,49$ DS la pacienții mai mari de 12 ani cu fibroză chistică.

Bibliografie

1. Aris RM, Merkel PA. CONSENSUS STATEMENT: Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis. *J Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(3):1888-96.

2. Bartocelli GI. Assessment of Bone Quality by Quantitative Ultrasound of Proximal Phalanges of the Hand and Fracture Rate in Children and Adolescents with Bone and Mineral Disorders. *Pediatric Research*. 2003;54(1):125-136.
3. Miller PD. Bone Densitometry: The Best Way to Detect Osteoporosis and to Monitor Therapy. *J Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(6):1867-71.
4. Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC. Low Bone Mineral Density in Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:951-7.
5. Sood M, Hambleton G. Bone status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2001;84:516-520.

Corresponding author

Turcu, Oxana, doctorand
 Catedra Pediatrie Rezidențiat
 USMF „Nicolae Testemițanu”
 Chișinău, Str. Burebista, 93
 Tel.: 552391
 E-mail: tuoxana@yahoo.com

Manuscript received June 01 2010; revised manuscript
 December 03, 2010

Hepatita cronică virală C și sarcina

Iu. Lupașco

Laboratorul Gastroenterologie, Catedra Medicină internă nr. 4, USMF „Nicolae Testemițanu”

The Chronic Viral Hepatitis C and Pregnancy

The problem of chronic hepatitis C became one of the priorities in hepatology. It is estimated that nearly 200 million people are infected with hepatitis C worldwide. This article discusses the problem of vertical transmission in pregnant women from mother to fetus: the role of viral genotype C, the degree of viremia, different methods of delivery, including the utilisation of instrumentation, the possibility of breast feeding infant by mother infected with hepatitis C virus. In this article an overview is provided of current literature on the pathogenesis of viral infection C in the development of complications in pregnant women and ways of preventing them; information considered tactics of future parents management infected with hepatitis C virus and women with this pathology before and during pregnancy, as well as during and after childbirth. Methods of treatment of chronic hepatitis C in pregnant women are presented, as well as the possibility of primary and secondary prevention of this infection.

Key words: chronic hepatitis, hepatitis C virus, pregnancy.

Хронический вирусный гепатит С и беременность

Проблема хронического гепатита С является одной из приоритетных в гепатологии. В мире насчитываются более 200 миллионов больных, инфицированных вирусом гепатита С. Обсуждается проблема вертикальной передачи инфекции у беременных женщин от матери к плоду: роль генотипа вируса С, степени вiremии, различных методов ведения родов, в том числе и инструментальных, возможность кормления новорожденного молоком матери, инфицированной вирусом гепатита С. В статье приводится обзор современных литературных данных по вопросу патогенеза вирусной инфекции С в развитии осложнений у беременных женщин и пути их предупреждения, рассматривается тактика ведения будущих родителей инфицированных вирусом гепатита С и женщин с данной патологией до и в течении беременности, а также во время и после родов. Излагаются методы лечения хронического гепатита С у беременных, обсуждается первичная и вторичная профилактики данной инфекции.

Ключевые слова: хронический гепатит, вирус гепатита С, беременность.

Actualitatea temei

Problema hepatitei cronice virale C este o problemă de importanță mondială. Conform datelor OMS aproximativ 180-200 mln de oameni pe glob sunt infectați cu virusul he-

patic C, se estimează că 3% din populația lumii este afectată de această infecție. Anual sunt depistate 3-4 mln de cazuri noi de infectare. În 70% dintre cazuri se dezvoltă cronicizarea procesului hepatic. Infecția cu virusul hepatic C este responsabilă de progresarea bolii în ciroză hepatică (CH), care se

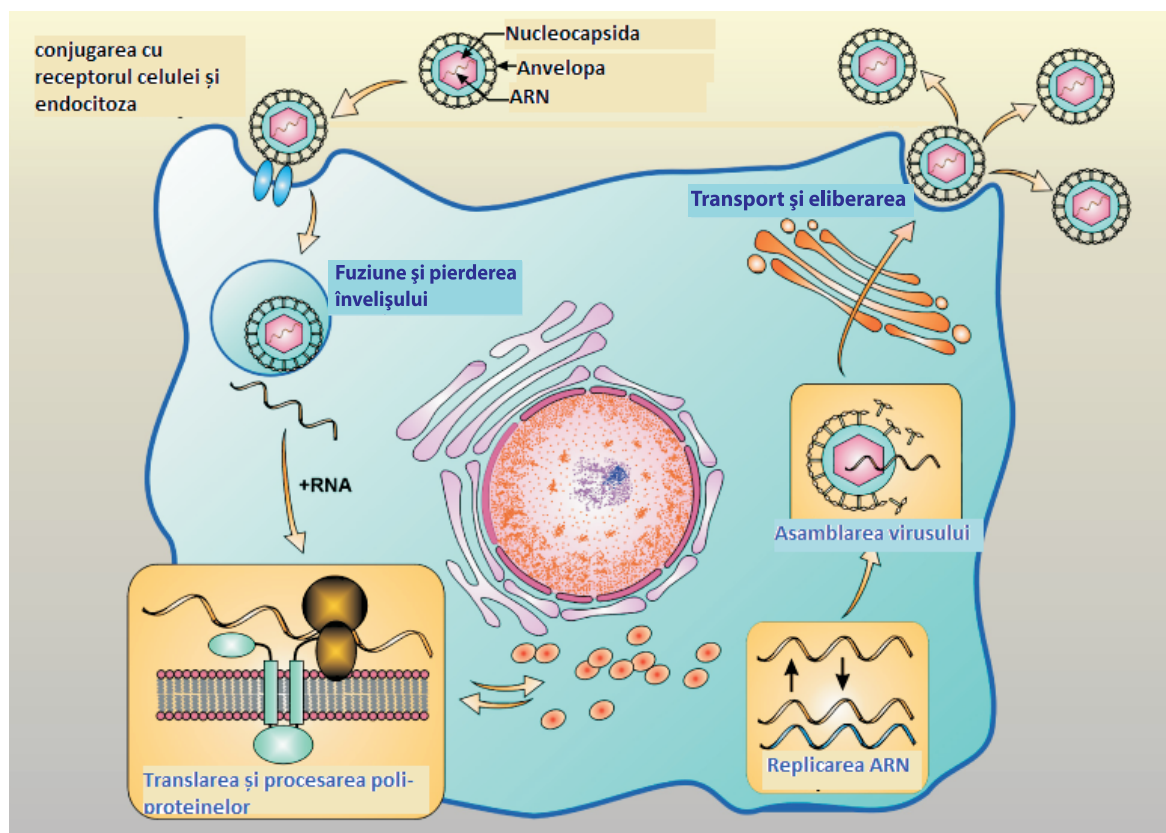


Fig. 1. Ciclul vital al virusului hepatic C.

dezvoltă în 20% - 30% în perioada de 20-30 de ani; 76% din toate cazurile de carcinom hepatic hepatocelular (HCC) sunt cauzate de persistența infecției virale C (incidența anuală de HCC cauzată de HCV constituie 5%). Majoritatea cazurilor de transplant hepatic în țările dezvoltate (65%) este direct legată de virusul hepatic C [11, 20].

Datele recente arată, că ciclul vital al virusului C începe cu conjugarea virionului cu receptori specifici, care nu sunt identificați în prezent. Genomul ARN viral servește drept șablon pentru replicarea virală și ca un ARN mesager viral pentru producția virală. El se transformă în poliproteină, care disociază sub acțiunea proteazelor. În așa mod începe crearea virusului *de-novo* [2].

Cea mai importantă cale de transmitere a infecției virale C este calea percutană și parenterală. Transfuziile de sânge și a produselor de sânge cu administrarea intravenoasă constituiau 90% până în a. 1992. În prezent riscul infectării prin această cale este minimal grație testării sângelui la prezența anti-HCV, dar totuși aproximativ 25% dintre oamenii infectați cu HCV au în anamneză transfuzia de sânge. Riscul de transmitere sexuală printre partenerii monogami este de circa 5% (0-15%). Contactele sexuale multiple printre homosexuali, prostituate sporesc riscul de infectare cu virusul C. În familia, unde sunt pacienți infectați, expunerea percutană inaparentă poate surveni prin folosirea în comun a lamelor de bărbierit, a periutelelor de dinți, etc și prezintă 4% (0-11%) din toate cazurile. Există și cazuri fără precizare a căilor de transmitere, constituind circa 10% (4).

Riscul transmiterii verticale de la mamă la făt este aproximativ de 6% (5-6,7%). La femeile gravide cu coinfecție HIV riscul

transmiterii HCV variază de la 12% până la 18,6%. Pericolul transmiterii verticale de la mamă la făt crește atunci când cantitatea ARN HCV este > 106 copii/ml (riscul crește până la 36%), la fel și în cazul utilizării uterului specific în timpul nașterii (forcepse), precum și în cazul coinfecției HIV [5, 14, 15].

Există date controversate cu privire la transmiterea infecției de la mamă la făt:

- Există sau nu influența genotipului HCV, când mama este infectată cu virusul C cu virulență înaltă (1b)?
- Care este rolul utilizării scalp-electrozilor pentru monitoring-ul intern al fătului?
- Influențează sau nu ruptura membranelor paraplacentare mai devreme de 6 ore înainte de naștere?
- Cum acționează amniocenteza asupra infectării fătului?
- Se discută riscul transmiterii infecției cu virusul C în dependență de modul nașterii – vaginal sau cezarian?
- Cum influențează alăptarea la sân a nou-născutului de la mama infectată (6, 7, 16, 18) ?

Disponem de date, precum că în spermă destul de frecvent se depistează ARN HCV (18-38%). Există o corelație directă dintre nivelul viremiei în ser și în spermă; printre pacienții bărbați coinfectați cu HIV, procentul celor cu spermă infectată se majorează. Este posibilă transmiterea virusului HCV în timpul fecundației artificiale, dar gradul riscului infectării nu este cunoscut până în prezent.

Planificarea sarcinii artificiale necesită un examen obligator la prezența virusului C a ambilor viitori părinți, dacă ei fac parte din grupele cu risc înalt de infectare.

În cazul infectării cu HCV sunt elaborate metode speciale pentru prelucrarea și rezervarea materialului reproductiv [1, 12].

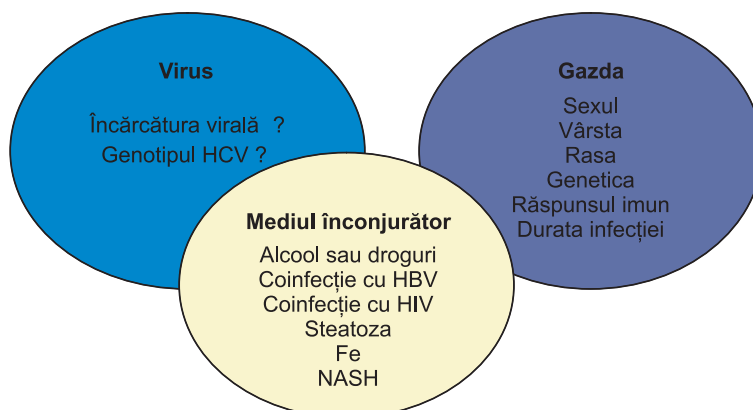


Fig. 2. Factorii care influențează progresarea infecției HCV.

În evoluția infecției cu virusul hepatic C și procesele de transformare a hepatitelor cronice în ciroză hepatică, se discută particularitățile virusului C, factorii de risc în mediul înconjurător și factorii de gazdă ai pacientului infectat [3].

Cum se poate prezice riscul dezvoltării complicațiilor majore ale infecției HCV?

În primul rând trebuie de menționat faptul, că factorii virali – încărcătura virală și genotipul, nu sunt predictorii ai afectării hepatice. Virusul HCV nu este un „killer” direct al hepatocitelor infectate, nu el determină nemijlocit afectarea hepatică; răspunsul imun al stăpânului este răspunzător de procesul de distrugere a hepatocitelor. Pacienții diferă în suportarea aceleiași infecții, unii pacienți dezvoltă hepatita minimală, iar alții – o hepatită cu activitate înaltă. Cu alte cuvinte, caracteristicile virusului hepatitic nu pot fi utilizate pentru a presupune cine dintre pacienți va dezvolta o afecțiune hepatică mai severă în viitor. Încărcătura virală și genotipul virusului nu sunt predictorii veridici pentru progresarea bolii.

Totodată sunt factori de gazdă, care influențează asupra evoluției bolii. Femeile, în special mai tinere de 50 de ani, au posibilități evidente de eliminare a virusului și rata progresării bolii este mai mică în acest grup de pacienți. Persoanele infec-

tate la o vârstă mai mare de 35 ani au tendință spre progresare mai evidentă a bolii, în comparație cu cele care au fost infectate la o vârstă mai tânără. Rasa este un alt factor important; cu toate că la afroamericani rata de eliminare virală este joasă, în acest grup de pacienți procentul progresării afectării hepatice este de asemenea mic. Persoanele cu imunosupresie evidentă, așa ca cei cu HIV, sunt predispuși la o dezvoltare accelerată a fibrozei hepatice. Și, desigur, avansarea progresării bolii hepatice este legată de durata infecției virale. În cele din urmă, mediul înconjurător și factorul genetic pot juca un rol în progresarea maladiei hepatice. De exemplu, abuzul excesiv de alcool are un rol important în dezvoltarea fibrozei hepatice ca și coinfecția cu virusul hepatic B. Alți factori care pot provoca progresarea procesului hepatic ar fi Fierul, Cuprul și steatoza hepatică sau steatohepatita nonalcoolică.

De ce persoanele afectate de hepatita C dezvoltă o cantitate mare de autoanticorpi? Schema prezentată ilustrează unul dintre mecanismele presupuse. Deoarece virusul hepatitei C este un virus rapid reproductibil, permanent în modificare, cu frecvență înaltă a mutației, el are posibilitate de a evita răspunsul imun. Deaceia sistemul imun atacă constant acest virus, este prezentă o stimulare imună constantă, care cauzează

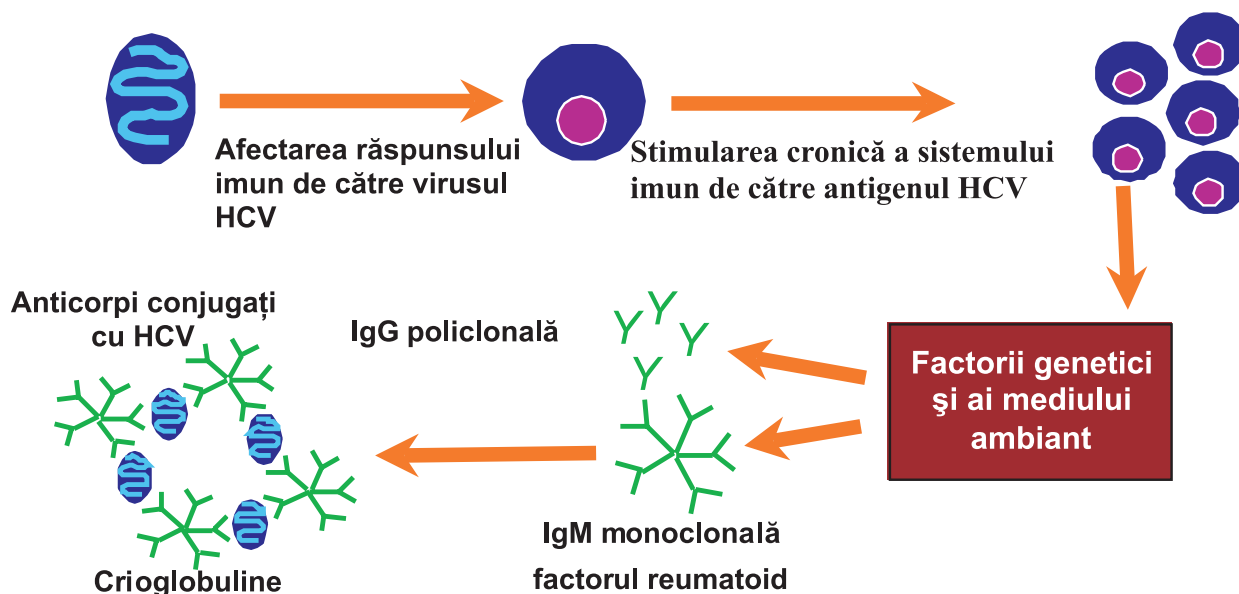


Fig. 3. Manifestări imunologice în patogeneza HCV.

expansiunea clonală a celulelor B. Sub acțiunea factorului genetic și a mediului înconjurător, sistemul imun produce IgG policlonale, IgM monoclonale și factor reumatoid. Acești anticorpi se leagă cu HCV, cauzând agregate largi numite crioglobuline, care afectează vasele sanguine, provocând simptome de crioglobulinemie și manifestări extrahepatice.

Dereglările imunologice, care se dezvoltă la pacienții infectați cu virusul C, au un rol major în apariția complicațiilor la femeile gravide. În timpul sarcinii se dereglează răspunsul imun la prezența antigenilor străini, inclusiv și la virusul C, ca rezultat crește viremia. În același timp, în sarcină crește nivelul estrogenelor în ser, sub acțiunea cărora se dereglează diferențierea celulelor T, care la rândul lor participă la eliminarea virusului C. Este dovedit faptul, că placenta participă la sinteza α -interferonului și, posibil, apără fătul de infectarea cu virusul C. Virusul C participă direct la dezvoltarea insulinorezistenței, îndeosebi la prezența genotipului 3 al HCV și obezității. Vasculitele în cadrul infecției HCV provoacă complicații la nivelul placentei, cu întârziere în dezvoltare a fătului sau naștere prematură [8].

Este necesar de subliniat faptul, că femeile gravide au particularități clinice ale hepatitei cronice virale C:

- La majoritatea gravidelor cu HCV boala decurge asimptomatic;
- Sarcina de obicei nu agravează decurgerea bolii;
- La o parte din femeile gravide se apreciază sindromul colestatic;
- La gravidele cu infecție HCV și obezitate (IMC > 30 kg/m²) se dezvoltă diabetul zaharat gestațional, tip II;
- Infecția HCV poate provoca naștere prematură (până la 37 de săptămâni) [10, 18].

Partenerii, care planifică nașterea copilului, în primul rând trebuie să fie investigați la prezența virusului C. Dacă se depistează hepatita cronică virală C cu viremie înaltă la unul

dintre partenerii sexuali, este necesară efectuarea tratamentului antiviral cu interefroni pegilați în combinație cu ribavirina. Concepția se permite nu mai devreme de 6 luni după finalizarea tratamentului oricărui dintre parteneri.

În cazul depistării sarcinii la femeia cu hepatită cronică virală C nedagnosticată și netratată anterior, sarcina poate fi păstrată, cu unele recomandări prenatale: excluderea tabagismului, alcoolului, drogurilor și altor factori hepatotoxici.

Tratamentul antiviral în timpul sarcinii este contraindicat. Ribavirina are efecte embrio- și fetotoxice. Interferonul are efect de întârziere a dezvoltării fătului și de naștere prematură [8].

În timpul sarcinii pot fi folosite hepatoprotectoare din grupul silimarinei sau acidului ursodeoxicolic. În prezent nu există trialuri mari, care ar demonstra inofesivitatea Silimarinei în timpul sarcinii și în perioada alăptării. Totuși, conform datelor științifice dovedite, Silimarina se referă la categoria B după FDA și poate fi utilizată pentru tratamentul femeilor gravide cu hepatită HCV, fiind supuse monitoringului hepatologului. Există date recente, care au demonstrat activitatea antivirală a Silimarinei (Silibinin intravenos 15-20 mg/kg masă corporală, pe zi, 14 zile) cu reducerea ARN HCV înainte de inițierea tratamentului antiviral combinat IFN/RBV [19].

Preparatele acidului ursodeoxicolic se referă la categoria B după FDA și se recomandă la gravide cu sindrom colestatic evident în doză de 900 mg – 2 g pe zi. Sub acțiunea preparatului se ameliorează semnele clinice și biochimice (9).

Trebuie de menționat faptul, că viremia înaltă (cantitatea ARN HCV > 10⁶ copii/ml) la femeile gravide poate influența asupra infectării nou-născuților (riscul crește până la 36%). Nou-născuții deseori sunt prematuri (nașterea survine până la 37 de săptămâni în 10% cazuri). Greutatea corporală la ei este joasă (< 1500 gr). Scorul Apgar este < 7 la 5 minute. Se apreciază icterul neonatal. Astfel de copii necesită o terapie intensivă, utilizarea incubatoarelor (6).

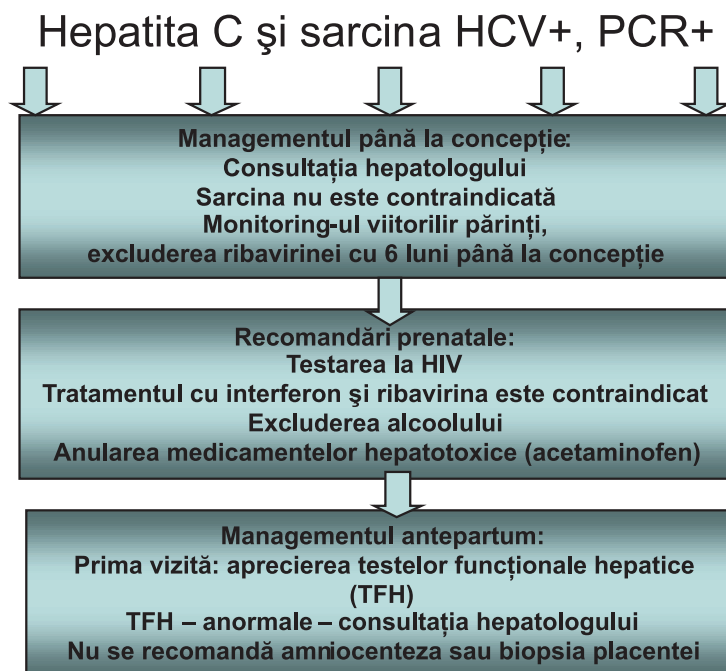


Fig. 4. Managementul viitorilor părinți și femeilor gravide cu HCV [6, 7].

Managementul femeilor cu HCV înainte și după naștere

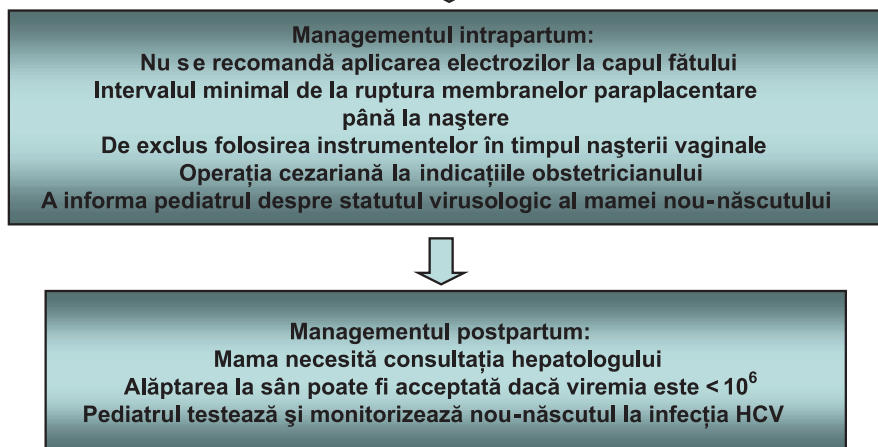


Fig. 5. Managementul femeilor cu hepatită cronică C înainte și după naștere [13, 16, 17].

Nu există profilaxie activă cu vaccinuri sau cu imunoglobuline specifice pentru prevenirea infecției cu virusul C. Prevenirea infecției HCV se realizează prin:

Profilaxia primară care constă în evitarea factorilor de risc pentru infecția cu HCV:

- Screening-ul și testarea sângelui, produselor de sânge și a organelor donatorilor;
- Folosirea doar a utilajului medical individual steril pentru administrarea intravenoasă a medicamentelor și drogurilor;
- Sterilizarea adecvată a utilajului medical, chirurgical, dental;
- Control epidemiologic permanent al cabinetelor pentru piercing și tatuaj;
- Informarea populației cu privire la căile de transmitere a infecției cu virusul C;
- Sex protejat cu parteneri multipli și cu persoane din grupurile de risc.

Profilaxia secundară prevede măsuri pentru încetinirea progresării maladiei:

- Diagnosticul la timp al infecției cu HCV;
- Monitoringul și tratamentul pacienților cu HCV;
- Evitarea consumului de alcool;
- Evitarea administrării medicamentelor hepatotoxice fără prescripția medicului;
- Vaccinarea contra hepatitelor A și B.

Bibliografie

1. Ahmed M, Abou-Setta. Transmission risk of hepatitis C virus via semen during assisted reproduction: how real is it. *Human Reproduction*. 2004;19(12):2711-2717.
2. Chevaliez S, Pawlotsky J-M. *Liver International*. 2009;29(s1):9-14.
3. Dienstag JL, Mc Hutchinson JG. American Gastroenterology Association position statement on the management of hepatitis C. *Gastroenterology*. 2006. (<http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc>)
4. Dumbrava Vlada-Tatiana. Hepatologie bazată pe dovezi (Ghid practic național). Chișinău, 2005;334.
5. Ferrero S, Lungaro P, Bruzzone BM. Perspective study of mother-to-infant-transmission of hepatitis C virus: a 10 year survey (1990-2000). *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2003;82:229-234.

6. Giles M, Hellar M, Sasadeusz J. Hepatitis C and pregnancy: an update. *Curr. Gastroenterol. Dep*. 2005;7:45-9.
7. Giles M, Sasadeusz J, Garland S, et al. An audit of obstetrician's management of women potentially infected with blood-borne viruses. *Medical Journal of Australia*. 2004;180:328-332.
8. Hiratsuka M, Minakami H, Koshizuka S, et al. Administration of interferon-alpha during pregnancy: effects on fetus. *J. Perinat. Med*. 2000;28:372-6.
9. Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatology Research*. 2008;38:123-131.
10. Jabeen T, Cannon B. Pregnancy and pregnancy outcome in hepatitis C type 1b. *QJM*. 2000;93(9):597-601.
11. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver International*. 2009;29(s1):74-81.
12. Maertens A, Bourlet T, Ploton N, et al. Validation of safety procedures for the cryopreservation of semen contaminated with hepatitis C virus in assisted reproductive technology. *Human Reproduction*. 2004;19(7):1554-1557.
13. McIntyre PG, Tosh K, McGuire W. Caesarean section versus vaginal delivery for preventing mother to infant hepatitis C virus transmission. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. 2006;4. Art N CD005546. DOI:10.1002/14651856.CD005546.pub2;
14. Mok J, Pembrey L, Tovo PA, et al. When does mother to child transmission of hepatitis C virus occur? European Paediatric Hepatitis C virus Network. *Arch. Dis Child*. 2005;90:F156-60;
15. Paternoster DM, Satarossa C, Grella P, et al. Viral load in HCV RNA – positive pregnant women. *Am. J. Gastroenterol*. 2001;96:2751-4.
16. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA, et al. The management of HCV infected pregnant women and their children. European paediatric HCV network. *J. of Hepatology*. 2005;43:515-525.
17. Pergam SA, Wang CC, Gardella CM, et al. HCV-positive pregnant women appear to be at risk for adverse neonatal and maternal outcomes. *Amer. J. of Obstetrics and Gynaecology*. 2008.
18. Quinn K. Women and Hepatitis C. 2007. http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/Women_09.pdf;
19. Saller R, Melzer J, Reichling R, et al. An Updated Systematic Review of the Pharmacology of Silymarin. *Forsch Komplementmed*. 2007;14(2):70-80.
20. Seeff LB. The history of the “natural history” of hepatitis C (1968-2009). *Liver International*. 2009;29(s1):89-99.

Corresponding author

Lupasco, Iulianna, dr., conferențiar cercetător

Laboratorul Gastroenterologie

Catedra Medicină internă nr. 4

USMF „Nicolae Testemițanu”

Str. N. Testemițanu, 29

Chișinău, Republica Moldova

Tel: 205539

E-mail: flowercat_2004@yahoo.com

Manuscript received July 08, 2010; revised manuscript November 25, 2010