

CZU: 616.36-002.2-053.3

HEPATITELE VIRALE B ȘI C
CRONICE PERINATALE LA COPIICristina MUSCINSCHI¹, Svetlana LIUBARSCAIA²,
Tatiana RABA³, Ninel REVENCO⁴, Constantin SPÎNU⁵,
Luminița SUVEICĂ³, Vergil PETROVICI⁴,¹Asociația Medicală Teritorială Centru, mun. Chișinău,²SIMP SCMC Valentin Ignatenco,³IP USMF Nicolae Testemițanu,⁴Institutul Mamei și Copilului,⁵Agenția Națională pentru Sănătate Publică

Rezumat

Infecția perinatală cu VHB sau VHC este o problemă de sănătate publică. Transmiterea verticală a VHB sau a VHC perinatal (intrauterin, intranatal, orizontal) fătului sau nou-născutului de către mama infectată cronic provoacă un risc major de cronicizare a infecției, începând cu primul an de viață. Au fost examinați 84 de copii cu HVBC (49) și HVCC (35) perinatală, cu vârsta cuprinsă între 5 luni și 18 ani. Diagnosticul a fost confirmat în baza datelor anamnestice, epidemiologice, clinice, biochimice, imunologice, cu determinarea genotipului VHC, ADN VHB, ARN VHC în timp real, a sonografeii abdominale. Infectarea perinatală cu VHB sau VHC a fost constatată în 51% din cazuri, sursa principală fiind mamele infectate cronic cu AgHBs pozitiv (20,6%), suferinde de HVBC (29%) în fază de viremie, iar în 24,3% din cazuri – mamele cu HVCC sau anti-HCV sumar pozitiv (5,4%), diagnosticate înainte de sarcină ($p < 0,05$). În 35 de cazuri de HVCC perinatală, genotipul VHC matern a fost similar celui al copilului, ceea ce demonstrează că infectarea cu VHC a fost realizată vertical. Evoluția HVBC și a HVCC perinatale, diagnosticate ca primar cronice, a fost blândă, cu semne clinice și activitate inflamatorie minimale, viremie fluctuantă înaltă sau moderată și fibroză hepatică minimală. Tratatamentul antiviral necesită individualizare, ținând cont de vârsta copilului, cu utilizarea remediilor fără interferon, în special la adolescenți și copii mai mari.

Cuvinte-cheie: hepatită, infecție perinatală, copil

Summary

Perinatal chronic hepatitis B and C in children

Perinatal infection with HBV and HCV is a public health problem. Vertical perinatal (intrauterine, during childbirth, horizontal) transmission of VHB and VHC to the fetus or newborn by their chronically infected mother has a major risk of chronic hepatitis since the first year of life. 84 children with chronic perinatal hepatitis B (49) and C (35), aged 5 months and 18 years, were examined. The diagnosis was confirmed on anamnestic, epidemiological, clinical, biochemical, immunological data, when the determination of HCV genotype, HBV DNA, real-time HCV RNA, abdominal sonography. Perinatal infection with HBV or HCV was found in 51% of cases, the main source being their chronically infected mothers with positive HBsAg (20,6%), HVBC (29%) in the viremia phase, and 24,3% of cases – with their mother's summary HVCC or anti-HCV positive (5,4%), diagnosed up to the task ($p < 0,05$).

In 35 cases of perinatal HVCC, the maternal HCV genotype was similar to that of the child, demonstrating vertical transmission of HCV. Antiviral therapy should be individualized, considering the child's age, with interferon free remedies, especially in adolescents and older children.

Keywords: hepatitis, perinatal infection, children

Резюме

Перинатальные хронические вирусные гепатиты В и С у детей

Перинатальное (вертикальное) инфицирование детей ВГВ и ВГС имеет серьезный риск развития хронического гепатита на первом году жизни и может быть внутритрубно (трансплацентарная передача плоду), во время прохождения ребенка по родовым путям, или горизонтально, во время ухода за ребенком в первые 18 месяцев, от инфицированной матери в фазе вiremии. Нами были обследованы 84 ребенка в возрасте от 5 месяцев до 18 лет с перинатальными хроническими гепатитами В (49) и С (35). Диагноз был установлен согласно международному протоколу для детей на основе исторических данных, эпидемиологических, клинических, биохимических, иммунологических исследований, с определением генотипа ВГС, ДНК ВГВ, РНК ВГС в режиме реального времени, абдоминальной сонографии. Перинатальное инфицирование детей ВГВ и ВГС было установлено в 51% случаев. Основным источником ВГВ и ВГС были их хронически инфицированные матери: бессимптомное носительство HBsAg+ (20,6%), с хроническим гепатитом В (29%) в фазе вiremии, с хроническим гепатитом С (24,3%) или с положительными антителами к ВГС в крови (5,4%) без клинических признаков гепатита ($p < 0,05$). В 35 случаев перинатального гепатита С генотип ВГС ребенка полностью совпадал с выявленным у матери, что подтверждает вертикальную передачу ВГС. Противовирусная терапия у детей с перинатальными вирусными гепатитами должна быть индивидуализирована, с учетом возраста ребенка, с применением противовирусных препаратов без интерферона избирательно у подростков и детей старшего возраста.

Ключевые слова: гепатит, перинатальная инфекция, ребенок

Introducere

Infecția perinatală cu VHB sau VHC în plan global continuă să fie o problemă medico-socială importantă [1, 2, 3]. VHB poate fi transmis fătului intrauterin, copilului nou-născut intranatal / în travaliu sau în primele luni după naștere, pe cale orizontală, de către mama sa infectată cronic cu VHB sau VHC și viremie, cu un risc înalt de cronicizare primară în primul an de viață într-o proporție de până la 90-95% [7, 8, 19]. În cazul în care femeia gravidă în ultimul trimestru al sarcinii suportă forma acută de HVBC, nou-născutul are un risc mult mai mare de infectare cu VHB [3, 5, 16]. Transmiterea transplacentară a VHB fătului, intrauterin, cu dezvoltarea

țarea hepatitei congenitale virale B se întâlnește mult mai rar – în 2-5% din cazuri [14, 15, 17].

Implementarea celor patru Programe Naționale de combatere a hepatitelor virale B, C, D în Republica Moldova, începând cu anul 1998 prin vaccinarea anti-HVB a copiilor de la naștere, și a Programului Național de imunoprofilaxie, precum și a măsurilor generale de profilaxie în întreg sistemul de sănătate publică, a contribuit esențial la diminuarea incidenței prin hepatită virală B sau C acută ori cronică la adulți și copii [9-13].

Transmiterea verticală a VHB sau VHC de către femeile gravide infectate cronic în fază de viremie fătului (transplacental, intrauterin) sau nou-născutului, în timpul nașterii / în travaliu, astăzi este considerată cea mai frecventă cale de infectare a copiilor cu virusurile hepatotrope [15, 16]. Pe parcursul ultimilor 30 de ani, cercetările științifice efectuate în acest domeniu au elucidat unele aspecte etiopatogenetice și clinice ale hepatitelor virale B și C la adulți, la femeile gravide și la copii (Drobinschii I., Andriuță C., 1993; Țibuleac S., 1998; Drobeniuc J., 1998; Prisăcari V., 2003-2017; Holban T., 2009; Pântea V., 2010; Spînu C., 2016 și alții) [1, 2, 6]. Problematice ce vizează riscurile infectării intrauterine sau în travaliu, în timpul nașterii, a copiilor născuți de mame infectate cronic cu VHB sau VHC, factorii ce favorizează infectarea fătului sau a nou-născutului, formele clinice evolutive ale infecției cronice la copii rămân a fi puțin cunoscute [6, 17].

După unii autori, hepatita virală B la gravide evoluează mult mai grav, VHB prezentând un pericol pentru dezvoltarea intrauterină a fătului: retard în dezvoltarea intrauterină, semne clinice la naștere caracteristice infecției intrauterine, diverse anomalii congenitale mici sau mari [10, 12, 13, 15]. Mecanismele de transmitere materno-fetală a VHB pe cale verticală presupun că infectarea fătului poate să se producă la trecerea transplacentală a virusului, dar nu are loc multiplicarea lui (Андрюца К.А., Вязов С.Д., Блохина Н.П.). În ultimii ani, în plan global au fost efectuate numeroase studii științifice care au demonstrat rolul important al genotipului VHB sau VHC, al polimorfismului genetic al λ -interferonului (IL-28B), al mutațiilor genice rs809917 și rs12979860 ale VHC și influența lor asupra transmiterii verticale a infecției, precum și asupra evoluției maladiei la copii născuți de mame infectate cronic [1, 2, 6, 7]. Infectarea intranatală cu VHB sau VHC a nou-născutului poate fi produsă din cauza macerării pielii copilului sau prin aspirarea apelor amniotice infectate [13, 15].

Astăzi lipsește o viziune clară și unanimă privind aceste subiecte, fiind puse în discuții problemele ce țin de conduita de diagnostic și management terapeutic corect al sarcinii și al nașterii la femeile gravide, infectate cronic cu VHB sau VHC [1, 2, 6]. Se presupune că cel mai frecvent copiii sunt infectați cu VHB sau VHC intranatal, iar contaminarea postnatală este mai

rară. Cercetările științifice recente demonstrează că laptele matern nu are un rol important în infectarea nou-născutului cu VHB sau VHC, fiind recomandată în continuare alăptarea la sân a copiilor născuți de mame infectate cronic cu VHB sau VHC [15, 16].

Scopul cercetării efectuate a fost de a prezenta unele particularități clinice ale hepatitelor cronice perinatale induse de VHB sau VHC la copiii născuți de mame infectate cronic; de a elucida factorii ce le favorizează și forma lor evolutivă.

Material și metode

În studiu au fost incluși 84 de copii cu hepatite virale B cronice (HVBC – 49) și hepatite virale C cronice (HVCC – 35), cu vârsta cuprinsă între 5 luni și 18 ani. 79 de copii cu forme perinatale de HVBC și HVCC au fost selectați în anii 2005-2015 dintre cei 164 care se aflau la moment în evidența noastră cu forme cronice de hepatită virală B și C și 5 copii din perioada 2018-2019, fiind născuți de mame infectate cronic cu VHB sau VHC. Cei 79 de copii luați în cercetare au fost supravegheați timp de 5-10 ani, iar cei 5 copii incluși în studiu mai târziu au fost supravegheați timp de câteva luni.

La toți copiii incluși în cercetare, diagnosticul a fost confirmat în perioada de vârstă 3-18 luni sau în primii 5 ani de viață, în baza criteriilor recomandate de Societatea Europeană de Gastroenterologie, Hepatologie și Nutriție Pediatrică (ESPGHAN, 2015; 2018) și de Societatea Europeană de Studii pe Ficat (EASL, 2015; 2018), inclusiv în baza datelor anamnestică, epidemiologică, a semnelor clinice, biochimice, imunologice (markerii VHB și VHC, genotipul VHC, nivelul viremiei VHB și VHC) și instrumentale (sonografie abdominală). Iar în cazul prezenței sindromului de citoliză mai mult de 1 an, a fost determinat gradul de fibroză hepatică prin metoda probei sangvine FibroTest (la cei mai mari de 2 ani) sau a elastometriei (la cei mai mari de 9 ani).

Pentru precizarea riscului de transmitere verticală a VHB sau VHC, concomitent cu copiii, au fost examinate și mamele lor la markerii VHB sau VHC, genotipul VHC, prezența viremiei și gradul de fibroză hepatică. Markerii VHB și VHC au fost determinați prin metoda imunoenzimatică (ELISA), ADN VHB și ARN VHC – prin metoda de polimerizare în lanț (PCR – Polymerase Chain Reaction, la aparatul Corbett Rotor-GENE, Abbott 2000RT) în timp real. Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programului *StatSoft Statistica*, versiunea 6,0 ru, cu determinarea criteriului t-Student. Cazurile cu semnificația $p \leq 0,05$ au fost considerate statistic veridice. Diagnosticul de HVBC sau HVCC, inclusiv cu determinarea genotipului VHC la mamele copiilor examinați, a fost confirmat de comun cu medicii de familie în baza asigurărilor obligatorii de asistență medicală prevăzute femeilor gravide.

Rezultate și discuții

Infectarea perinatală cu VHB sau VHC a copiilor incluși în studiu a fost determinată în 51% (84) cazuri (HVBC – 49; HVCC – 35). Vârsta medie la care a fost confirmat diagnosticul a fost de $3,5 \pm 0,4$ ani ($p < 0,05$), cu predominarea sexului masculin. Evoluția sarcinii la aceste gravide în majoritatea cazurilor a fost fiziologică, doar în 15% cazuri fiind cu gestoza. Greutatea la naștere a majorității copiilor născuți de mame infectate cronic cu VHB sau VHC a fost în limitele de 2900-3500 gr, fiind născuți la termen. O pătrime din copiii cu HVBC perinatală și 80% din cei născuți de mame cu HVCC au fost vaccinați cu trei doze anti-HVB după schema aplicată la momentul supravegherii de 0-1-6, iar 20% din copii – cu patru doze, conform Programului Național de imunoprofilaxie actualizat în 2012-2016. La 5 (6%) nou-născuți de mame cu HVBC și viremie înaltă, concomitent cu aplicarea primei doze de vaccin anti-HVB₁ în primele 12 ore după naștere, a fost administrată imunoglobulina specifică anti-HVB (IgHVB), având drept scop profilaxia primară specifică a infectării intranatale cu VHB.

La 40% copii cu HVBC și 67% cu HVCC perinatală incluși în cercetare, diagnosticul a fost confirmat la 1 an de viață. La 4 copii născuți de mame infectate cronic cu VHB, către vârsta de 5 luni au fost constatate semne clinice caracteristice formei acute de HVB, dintre care 1 copil, dezvoltând insuficiență hepatică acută, a decedat. Maladia infecțioasă la acest copil a evoluat pe fundalul formei generalizate de infecție respiratorie virală acută, diagnosticată la vârsta de 4,5 luni, și al atreziei căilor biliare extrahepatice, diagnosticate la vârsta de 5 luni, acestea fiind confirmate morfohistologic post-mortem. Epicriza clinico-anatomică a constatat că copilul dat, în vârstă de 5 luni, a fost născut de mamă „purtoare sănătoasă” de AgHBs, care suferea de la vârsta de 9 ani de HVBC, fiind în supraveghere timp de 20 de ani. Copilul ei a suferit de hepatită virală B perinatală, cu AgHBs pozitiv, diagnosticat primar doar la vârsta de 5 luni, maladia evoluând progresiv cu icter recidivant neonatal la vârsta de 2 săptămâni și considerat fiziologic, care mai târziu a declanșat sindromul de colestază, citoliză severă, hepato-splenomegalie și insuficiență hepatică și renală acută (cu bilirubină totală 219 mcmmol/l din contul fracției directe, ALT 2600-1800 ui/l, indice de protrombină 74-10%, uremie 15,5 mmol/l, creatininemie 271 ui/l). Agravarea stării generale a copilului s-a produs odată cu asocierea infecției respiratorii acute virale, tratate timp de 2 zile simptomatice la domiciliu, după care a urmat spitalizarea din cauza intensificării icterului mucocutanat. Diagnosticul de HVB perinatală la copilul decedat a fost stabilit în viață, în baza datelor clinice, biochimice, imunologice, instrumentale și confirmate morfopatologic.

În conformitate cu particularitățile morfopatologice ale țesutului hepatic atestate macroscopic și

microscopic, statutul morbid ce a cauzat decesul copilului a fost determinat de o maladie principală, combinată din două patologii concomitente caracterizate prin: leziuni ale sistemului hepatobiliar, determinate de virusul hepatitei B cu AgHBs pozitiv > 3000 unități (test confirmativ imunoenzimatic), manifestate prin polimorfism hepatocelular și modificări alterativ-necrotice, subtotale, avansate, acute ale ficatului; leziuni hepatobiliare induse de malformații mici precum atrezia ductului colecistic, secundate de sindromul sever de colestază intrahepatică și agravate de infecția virală generalizată. Ulterior, manifestările grave instalate s-au complicat cu pancreatită acută necrotică subtotală, cu detresă imunologică și declanșarea procesului septicemic de genăză virotico-bacteriană, complicat mai apoi cu sindromul de coagulare intravasculară diseminată (SCID), care au favorizat instalarea sindromului de insuficiență hepato-renopulmonară și a encefalopatiei toxico-discirculatorii, care au avut un prognostic nefavorabil.

Anamnestical epidemiologic și istoricul statutului morbid al mamei acestui pacient, colectate suplimentar, au demonstrat că de la vârsta de 9 ani ea suferea de infecție cronică cu VHB, prezentând AgHBs+ și funcții hepatice în limitele normei. Statutul imuno-serologic, inclusiv al ADN VHB, al mamei acestui copil pre-sarcină și pe parcursul sarcinii nu a fost cunoscut, gravida fiind considerată ca „purtoare sănătoasă” de AgHBs. Este important de menționat că în astfel de cazuri, cunoașterea nivelului de viremie VHB în ultimul trimestru al sarcinii poate prognoza riscul infectării intrauterine a fătului sau în travaliu a nou-născutului, probabilitatea infectării cu VHB a nou-născutului în travaliu fiind înaltă. Prezența anomaliei căilor biliare extrahepatice, confirmată morfopatologic la decedat, sugerează ipoteza tropismului VHB nu numai către țesutul hepatic, dar și către cel biliar, cu producerea leziunilor malformative congenitale.

Rezultatele acestui studiu au arătat că HVBC sau HVCC perinatale diagnosticate la copii în primul an de viață avea manifestări clinice și paraclinice puțin simptomatice, cu hepatomegalie moderată până la 1-3 cm, citoliză cu majorare a ALT cu 2-5 norme de referință conform vârstei (valoarea normală ALT = 30 ui/l) în 57% cazuri în HVBC și 50% în HVCC ($p < 0,05$). În 70% cazuri, HVBC perinatală a evoluat în formă clinică cu AgHBe+, citoliză minimală și viremie moderată cu ADN VHB $10^4 < 10^9$ ui/ml; în 11% cazuri – cu viremie înaltă și ADN VHB $10^9 < 10^{12}$ ui/ml și doar în 20% cazuri viremia VHB a fost sub 2000 ui/ml ($p < 0,05$). Pentru majoritatea copiilor (68%) cu HVBC perinatală a fost diagnosticat un grad minimal F0-F2 de fibroză hepatică și doar la 11 a fost prezent gradul de fibroză F3 ($p > 0,05$). La 1 (1,2%) pacient a fost constatată seroconversia spontană parțială, exprimată prin negativarea AgHBe și decelarea în sânge a anti-HVB, iar într-un caz – seroconversia spontană

totală, cu dispariția AgHBe și AgHBs și apariția în sânge a anti-HBs și anti-HBe.

În grupul copiilor infectați perinatal cu VHC a fost determinată o evoluție primar-cronică a HVCC, diagnosticul fiind confirmat preponderent după vârsta de 1-1,5 ani. 2/3 din copiii cu HVCC perinatală prezentau hepatomegalie cu 1-2 cm sub rebordul costal drept, de consistență moale sau medie, cu ALT și AST majorate cu 1,5-3 norme de vârstă (50% cazuri), viremie înaltă cu ARN VHC > 600.000 ui/ml ($p < 0,05$); genotip 1b – în 88% cazuri, genotip 2 – 1,2% (1 copil), genotip 3a – 3,6% (3 copii). Examinarea genotipului VHC concomitent la mamele și copiii lor cu HVCC perinatală a confirmat că în toate cazurile a avut loc coincidența genotipului maternal cu cel al copilului, fapt ce demonstrează infectarea verticală (perinatal) a copiilor cu VHC. Pentru majoritatea pacienților cu HVCC perinatală a fost caracteristică prezența fibrozei minime hepatice: în 45% cazuri – fibroză hepatică F1, iar în 12% – F2 ($p > 0,05$).

Conform recomandărilor ESPGHAN și EASL, ținând cont de vârstă, 23 de copii cu HVBC și AgHBe+ au primit tratament-standard cu alfa 2b-interferon (monoterapie, în formă de supozitoare) timp de 12 luni, cu un răspuns așteptat și ADN VHB negativ doar în 35% cazuri ($p < 0,001$). Alți 7 pacienți cu HVBC și AgHBe + și vârsta de 3-5 ani, diagnosticați la 1 an de viață, cu viremie înaltă și activitate hepatică au primit tratament simptomatic cu hepatoprotectori și lamivudină timp de 2-5 ani, toți 7 prezentând doar seroconversie parțială cu dispariția AgHBe și decelarea în sânge a anti-HBe.

În perioada 2011-2016, în cadrul programului de tratament antiviral costisitor susținut de stat, 32 de copii cu HVCC cu vârsta mai mare de 3 ani au

fost tratați cu interferon alfa 2b pegilat combinat cu ribavirină timp de 24-48 de săptămâni, în funcție de genotipul VHC. În 59,2% (29) cazuri de HVCC a fost obținut răspunsul virusologic așteptat cu ARN VHC negativ, iar la 11 copii – răspuns virusologic parțial, cu diminuarea nivelului de viremie VHC ($p < 0,001$).

În anii 2006-2016, în Republica Moldova la copii se constată o dinamică pozitivă, cu diminuarea prevalenței și a incidenței prin HVBC și HVCC. Morbiditatea prin HVBC la copii s-a redus de 6 ori: de la 128,9 până la 19,8 la 10.000 copii, iar prin HVCC – de doar 2,7 ori: de la 24,6 până la 9,0 la 10.000 copii, cu micșorarea numărului de copii aflați în evidență (figura 1).

Studiile efectuate recent pe un grup de 181 de copii cu HVBC (107) sau HVCC (74) au demonstrat că riscul de infectare perinatală cu VHB sau VHC de către mamele lor infectate cronic este mare: pentru infecția cu VHB – în 29% din cazuri; iar pentru infecția cu VHC – în 24,3% din cazuri ($p < 0,05$) [2, 6]. Durata medie de cronicizare a infecției cu VHB la acești copii născuți de mame infectate cronic a fost de $5,8 \pm 0,5$ ani ($p < 0,05$), iar la cei cu VHC – de $3,8 \pm 0,5$ ani ($p < 0,05$), (figura 2).

Prezența riscului de infectare cu VHB a copiilor la naștere în 29% din cazuri impune reactualizarea și optimizarea unor măsuri profilactice, dar și revizuirea măsurilor curative la femeile gravide. Infecția cu VHB poate fi prevenită prin vaccinarea anti-HVB în primele 12 ore după naștere și administrarea concomitentă a imunoglobulinei specifice IgHVB, având drept scop eradicarea acestei infecții la copii. Schemele de tratament antiviral trebuie să fie orientate spre remedii puțin ofensive, așa ca analogii nucleozidici/-tidici în formă per os în HVBC și fără interferon în HVCC la adolescenți și copiii mai mari.

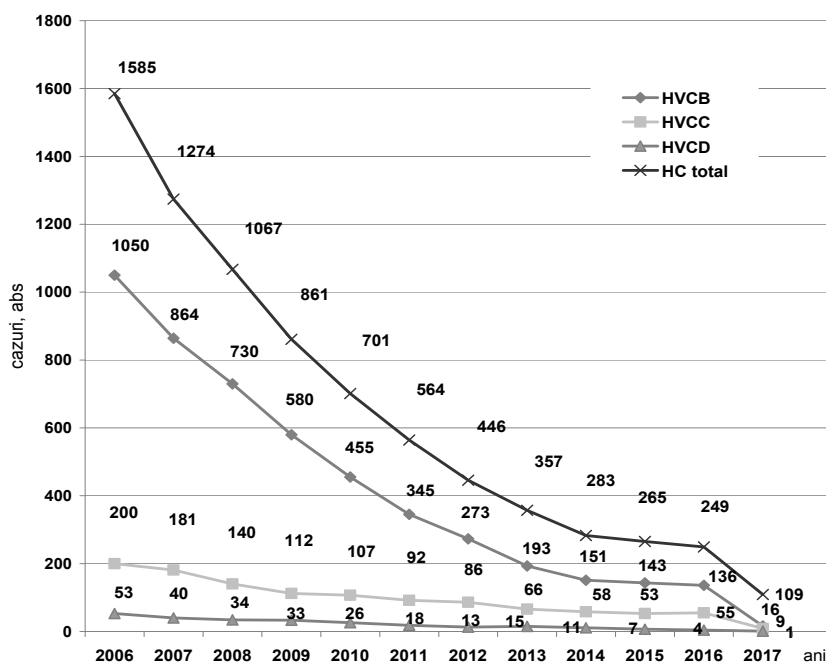


Figura 1. Dinamica numărului de copii cu HVBC, HVCC (abs.) în R. Moldova, perioada 2006-2017 (Agenția Națională de Management în Sănătate, 2018)

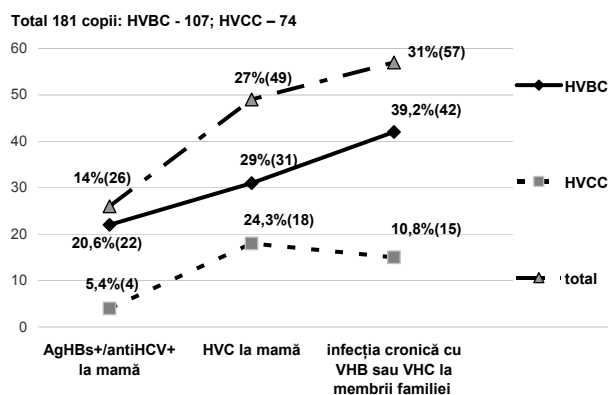


Figura 2. Riscul contaminării copiilor cu VHB sau VHC (ponderea în % și cifra absolută) de către mamele lor sau de membrii familiei de I și II linie de rudenie, infecția cronică ($p < 0,001$)

Concluzii

Riscul infectării perinatale (pe cale verticală) cu VHB sau VHC a copiilor examinați a constituit 51% din cazuri, drept sursă principală de VHB fiind mamele lor infectate cronic cu AgHBs pozitiv (20,6%), suferinde de HVBC (29%), în fază de viremie activă, iar sursă de VHC au fost mamele depistate în pre-sarcină cu HVCC (24,3%) și anti-HCV pozitiv – 5,4% din cazuri ($p < 0,05$). Contractarea VHB sau VHC de către nou-născuți a fost posibilă intranatal sau postnatal, în primele luni după naștere, în timpul măsurilor de îngrijire.

Coinciderea genotipului VHC matern cu cel al copiilor cu HVCC perinatală demonstrează prezența riscului înalt de transmitere verticală a VHC, cu formarea primar-cronică a HVCC la o vârstă fragedă. Diagnosticul de HCVB și HVCC perinatală poate fi confirmat în perioada de vârstă între 3 luni și 5 ani, ținând cont de istoricul vieții și al maladiei nou-născutului și a mamei lui.

Manifestările clinice și paraclinice ale HVBC și HVCC perinatale la copii sunt blânde, cu activitate minimală, viremie fluctuantă și fibroză minimală, fiind necesare monitorizarea îndelungată și selecția unui regim individual de tratament antiviral cu remedii fără interferon, în special la adolescenți și copiii mai mari.

Bibliografie

- Pântea V. *Hepatitele virale C, B și D acute și cronice. Particularitățile clinice, epidemiologice, imunologice, evolutive și de tratament*: rez. tz. doc. hab. șt. med., Chișinău, 2010. 108 p.
- Raba T. *Hepatitele virale B și C cronice la copii: particularitățile clinice, imunologice, evolutive și optimizarea tratamentului antiviral*: rez. tz. doc. hab. șt. med., Chișinău, 2018. 48 p.
- Țibuleac S. *Afecțiuni hepato-biliare la gravide. Monografie*. Chișinău: ÎS F.E.P. "Tipografia centrală", 2011, pp. 52-101.

- Rusu G. *Boli infecțioase la copii. Manual*. Chișinău, 2012, pp. 194-208.
- Castraveț I. *Managementul sarcinii în hepatitele virale cronice*: rez. tz. doc. șt. med., Chișinău, 2016, pp. 86-90.
- Raba T. *Hepatitele virale B, C, D cronice la copii. Monografie*. Chișinău, 2016, pp. 43-142.
- Luca A.S. *Tehnica real-time PCR pentru detecția și cuantificarea genotipurilor de virus hepatic B*: rez. tz. doc. med., Iași, 2017. 25 p.
- Lupașco I. *Hepatitele virale B, C la adulți (factori de risc, particularități clinic-evolutive, hormonal-metabolice, imunologice și optimizarea metodelor de tratament)*: tz. doc. hab. șt. med., Chișinău, 2017. 302 p.
- Raba T., Grosu G., Petrovici V. ș.a. *Erorile în vaccinarea copilului sugar*. In: *Buletin de Perinatologie*, Chișinău, 2004, pp. 220-228. ISSN 1810-5289.
- Raba T. *Rolul imunității celulare și al citokinelor proinflamatorii în imunopatogeneza hepatitelor virale B cronice la copii*. In: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, Chișinău, 2016, nr. 4(68), pp. 78-82.
- Spănu C. *Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016*. In: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, nr. 34-37 din 17.02.2012, art. 115.
- Țibuleac S., Gâlcă R. *Despre cinci cazuri de hepatită virală acută B la sugari în două familii în perioade diferite de studiu al hepatitelor virale*. In: *Synopsis Professorum. Seria Medicină*. Chișinău, 1999, pp. 102-103.
- Pântea V. *Hepatitele virale acute și cronice (etiologie, epidemiologie, patogenie, tablou clinic, diagnostic, tratament și profilaxie)*. Chișinău, 2014. 259 p.
- GAVI. *Hepatitis B vaccine at birth GAVI reponds to MSF*, 2014. <http://www.gavi.org>
- 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>
- 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, vol. 385(9963), pp. 117-171.
- 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, vol. 58(5), pp. 1580-1586.
- Sokal E.M. et al. *Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN Clinical Practice Guidelines*. In: *Journal of Hepatology*, 2013, vol. 59, pp. 814-829.
- Sunbul M. *Hepatitis B virus genotypes: Global distribution and clinical importance*. In: *World J. Gastroenterol.*, 2014, vol. 20(18), pp. 5427-5434.

Tatiana Raba, dr. hab. șt. med., conf. univ.,
 Departamentul Pediatrie,
 IP USMF Nicolae Testemițanu,
 tel.: 079305818,
 e-mail: tatiana.raba@usmf.md