

HEPATITELE  
VIRALE B, C ȘI D LA COPII.  
ASPECTE CLINICE, EPIDEMIOLOGICE  
ȘI DE EVOLUȚIE

Ludmila SERBENCO<sup>1</sup>, Eugenia FOCA<sup>2</sup>,  
Ina POIANĂ<sup>2</sup>, Victor PÂNTEA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Catedra Boli Infecțioase FECMF,  
USMF N. Testemițanu

<sup>2</sup>Spitalul Clinic de Boli Infecțioase la Copii

**Summary**

**Clinical, epidemiological and evolutionary aspects of hepatitis B, C and D in children**

*Viral hepatitis B, C and D in children are a global problem, despite the introduction of the vaccine against viral hepatitis B. Our study evaluated 40 children diagnosed with hepatitis B, C and D, establishing the most frequent transmission routes to be parenteral, perinatal and habitual. In 45 % of the cases the clinical signs were polymorphic, which lead to difficulties in establishing the diagnosis. The clinical diagnosis was confirmed using blood tests for hepatitis B surface antigen, hepatitis B antigen, antibody to hepatitis B core antigen IgM/IgG, antibody to hepatitis C IgM/IgG, antibody to hepatitis D IgM/IgG, and by determining HBV-DNA, HDV/HCV-RNA via PCR.*

**Key words:** hepatitis viralis B, C, D; pregnancy; clinical management; mother-to-child transmission; follow-up; diagnosis.

**Резюме**

**Вирусные гепатиты В, С и D у детей. Клиника, эпидемиология и течение**

*Вирусные гепатиты В, С и D у детей являются серьезной глобальной проблемой, вопреки введению программы вакцинации против вирусного гепатита В. Наше исследование включило 40 детей с установленным клиническим диагнозом вирусного гепатита В, С и D, с выявлением путей заражения, чаще всего парентерального, перинатального и бытового. В 45% случаев, у больных была выражена полиморфическая симптоматология, что представило трудности в установлении клинического диагноза. Клинический диагноз был подтвержден методом тестирования маркеров вирусных гепатитов (HBsAg, HBeAg, IgM/IgG анти-HBc, IgM/IgG анти-HVC, IgM/IgG анти-HVD) и выявления DNA-HVB, RNA-HVC/HVD методом ПЦР.*

**Ключевые слова:** вирусные гепатиты В, С и D; беременность; клинический менеджмент; перинатальное заражение; наблюдение; диагноз.

**Scopul studiului:** determinarea aspectelor clinice, epidemiologice, de diagnostic, evolutive și de tratament ale hepatitelor virale B, C și D la copii.

**Actualitatea temei**

Infecția cu virusul hepatitei B (VHB) este o problemă de sănătate publică serioasă la nivel mondial și o cauză majoră a hepatitelor cronice, cirozei și carcinomului hepatocelular (HCC). În ciuda implementării unui vaccin efektiv, HVB rămâne în continuare o cauză importantă de hepatită virală cronică în lume, estimându-se că cca 400 mil. de oameni sunt infectați cu HVB, iar transmiterea perinatală duce la 40%-50% persoane noi infectate [10]. După criteriul prevalenței hepatitei cronice B, distingem zone cu prevalență înaltă ( $\geq 8\%$ ), intermediară (2%-7%) și joasă ( $\leq 2\%$ ) [22], Republica Moldova fiind o țară cu enedemicitate înaltă. Modul predominant de transmitere a hepatitei B în zonele cu prevalență înaltă este cel perinatal. Când mama este purtătoare de HBsAg și cu ser pozitiv pentru ADN-ul viral, riscul ca copilul să devină purtător cronic este de 80-90% [21], și invers, dacă serul mamei este negativ pentru ADN-ul viral, rata de transmitere este de doar 10-30% [31]. Există trei posibilități de transmitere a VHB de la mamele infectate la copii: transplacentar (intrauterin), intranatal în timpul nașterii și în timpul îngrijirilor postnatale ale copilului, inclusiv alimentarea la sân [38, 41].

Este pe larg acceptat faptul că, în mare parte, transmiterea perinatală a HVB apare la – sau aproape de – momentul nașterii, dovadă fiind prevenirea infecției nou-născuților în circa 80-95% cazuri prin intermediul vaccinării neonatale [20]. Mecanismele transmiterii VHB pe această cale includ transfuzia sângelui matern la făt în timpul contracțiilor uterine, infecția după ruptura membranelor și contactul direct al fătului cu secrețiile infectate sau cu sângele din tractul genital matern. Transmiterea HVB in utero este considerată una dintre principalele cauze ale eșecului imunoprofilaxiei [34]. În ciuda imunizării active și pasive adecvate, aproximativ 10%-20% copii născuți din mame HVB purtătoare, în special cele HBeAg- pozitive, devin HBsAg purtători [14]. O potențială cale de transmitere perinatală a HVB este posibila transmitere verticală de la tată la făt. Wang și col. (2003), analizând gena S451 și gena C2022, au demonstrat transmiterea de la tată la copil. Deși acest mod de transmitere este scăzut, el poate fi unul dintre motivele eșecului imunoprofilaxiei la naștere [35]. Căii intrauterine de transmitere i se incriminează o minoritate de cazuri de HVB, care nu este prevenită prin imunizarea activă și pasivă la naștere. Principalii factori de risc pentru infecția

HVB intrauterină sunt: serul matern HBeAg pozitiv, antecedentele de travaliu prematur și prezența HVB în placentă, în special în endoteliul capilarelor vilozităților. Rata transmiterii intrauterine crește liniar cu titurile materne de HBsAg și concentrația de HVB-AND [37]. Un risc mărit pentru transmiterea intrauterină a fost notat la pacienții care au avut un polimorfism al genelor  $\alpha$ -TNF și  $\gamma$ -IFN [39]. Deși AgHBs a fost detectat în laptele matern, alăptarea nu este contraindicată în cazurile de infecție cu VHB maternă, atât timp cât copilul primește imunoprofilaxie adecvată. Transmiterea orizontală a VHB de la membrii familiei infectate poate să apară, de asemenea, în timpul copilăriei [10].

Infecția HVB acută la copii poate fi simptomatică sau asimptomatică, aceasta din urmă fiind mai frecventă la sugari și copiii mici. Infecția acută este autolimitată, recuperarea fiind marcată de apariția anti-HBs (seroconversie) [19]. Evoluția naturală a infecției cu VHB depinde de vârstă și de momentul achiziției virale. Peste 90% din sugarii și copiii infectați la o vârstă fragedă vor dezvolta infecția cronică cu VHB, comparativ cu doar 5-10% persoane care au achiziționat VHB în adolescență sau la vârsta adultă [9]. Remisia spontană a HVB, cu inhibiția replicării virusului, reflectată prin seroconversia HBeAg/anti HBe este rară printre copii, fiind observată în 8-19 cazuri [12]. Copiii infectați perinatal cu VHB au un risc înalt de dezvoltare a sechelelor pe termen lung. Aproximativ un sfert dintre copiii infectați timpuriu cu VHB vor dezvolta ciroză sau HCC, de obicei peste 25-30 de ani după achiziția virală [23]. Riscul de a dezvolta ciroza ficatului se mărește odată cu durata infecției, aproximativ 10 ani în mediu [2]. Sunt cazuri de ciroză hepatică diagnosticate la copii de 3-6 ani sau chiar la sugari [5]. Recuperarea completă, cu eliminarea tuturor antigenilor virali și prezența anti-HBs este înregistrată mai degrabă sporadic, la aproximativ 2% din copiii cu HVB cronică [17].

Terapia are ca scop eliminarea completă a virusului și dezvoltarea imunității la reinfecție. Practic, acest efect poate fi obținut foarte rar [33]. Medicamentele utilizate asigură doar inhibarea replicării HVB, prezentată prin remisia clinică, biochimică și histologică a bolii. Până acum interferonul- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) este terapia de primă linie pentru copiii cu HVB cronice. Tratamentul cu INF- $\alpha$  accelerează clearance-ul HVB-ADN și seroconversia HBeAg/anti-Hbe [18].

Genotipurile predominante de HCV la copiii din Europa și SUA sunt 1a și 1b (70%), deși în ultimii ani, luând în considerație copiii infectați vertical, procentul infectării cu genotipul 1 a scăzut la 54%, cu o creștere a genotipurilor 3 (23%) și 4 (7%) [7]. Înainte de anul 1990, căile de infectare cu VHC erau transfuziile de sânge și derivatele lui. Screeningul drastic al acestora pentru VHC în ultimii 10 ani a

scăzut substanțial această cale de transmitere. După 1990, calea principală de transmitere a VHC la copil se consideră de la mama cu hepatită cronică C [6]. Global, riscul transmiterii HCV de la mama infectată la nou-născut este de numai 5%. Cu toate acestea, mai mult de o femeie din fiecare 100 de femei aflate în perioada fertilă pot fi infectate cu HCV. Prin urmare, calea mamă – copil poate contribui la numărul substanțial de infecții noi de HCV la copii în lumea întreagă [1]. Mamele cu VHC sunt de obicei anti-HCV pozitive și frecvent transmit acești anticorpi copiilor lor. Cu toate acestea, majoritatea nou-născuților anti-HCV pozitivi nu sunt, de fapt, infectați cu virusul HCV. Aceștia nu sunt decât anticorpii trecuți de la mamă la făt antenatal. Majoritatea anticorpilor materni dispar pe la vârsta de 18 luni; dacă aceștia mai persistă încă la vârsta de 18 luni, probabilitatea ca copilul să fie infectat cu virusul hepatitei C este înaltă [29].

Momentul exact al transmiterii perinatale a VHC este necunoscut. Factorul de risc principal pentru transmiterea perinatală de VHC este nivelul ARN-HCV matern la naștere: o încărcătură virală înaltă cu HCV la mamă crește riscul transmiterii HCV [26], deși transmiterea perinatală a fost raportată și la femei cu ARN-VHC nedetectabil [24]. Cu toate acestea, cezariana electivă nu este recomandată femeilor cu HCV cronică [28]. Riscul transmiterii HCV prin această cale depinde și de factorii materni, socioeconomici și geografici. Un studiu recent, care a inclus mame infectate cu HCV, a demonstrat că rata transmiterii infecției de la mamele cu HCV și HIV a fost de 25,0% versus 3,8% pentru mamele care nu au HIV. Genotipul VHC nu influențează transmiterea verticală [32]. Deși HCV poate fi detectat în laptele matern, nu există rapoarte de transmitere a VHC prin alăptare. Cu toate acestea, alăptarea trebuie evitată în cazul în care mameloanele sunt fisurate sau sângerează [16].

Studiile demonstrează că clinica HCV este mai moderată și asimptomatică la copiii infectați. Rata afectării hepatice variază în funcție de calea infectării copilului (de la mamă sau transfuzional). La copiii cu dereglări hematopoietice (hemofilie, talasemie, leucemie), infectați prin transfuzii, clinica diferă în funcție de boala de bază. Dacă infecția este contractată de la mamă, majoritatea copiilor prezintă semne moderate de afectare hepatică în primele două decade ale vieții [29]. Aproximativ o treime dintre copiii infectați perinatal vor avea o viremie persistentă, simptome cum ar fi hepatomegalie sau splenomegalie și ALT înalt. Evoluția naturală a infecției perinatale cu VHC este în mare măsură necunoscută. Clearance-ul spontan al ARN-VHC apare la 20% din copiii infectați, de obicei, până la trei ani [11], fiind mai specific copiilor decât adulților [29], iar 50-80% din copiii infectați vor dezvolta infecția

cronică VHC [8]. Cei mai mulți din acești copii devin VHC-ARN-pozitivi în primele trei luni de la naștere [32]. Afecțiunile hepatice severe ca ciroza, cancerul hepatic și/sau rețelul de transplant hepatic apar rar la copii. Cei infectați cu HCV au probabil anumiți factori de risc pentru dezvoltarea acestor afecțiuni la vârsta adultă, însă la momentul actual acești factori nu au fost identificați [29].

Utilizarea tratamentului combinat cu interferon alfa pegylat și ribavirină a schimbat prognosticul pentru această boală, aproximativ 60% din copii realizând un clearance viral susținut. Cu toate acestea, terapia combinată nu este ideală pentru copii, deoarece interferonul pegylat este administrat subcutanat, afectând viteza de creștere, și atât interferonul, cât și ribavirina au efecte adverse semnificative afectând astfel complianța. În plus, 50% din copiii infectați cu genotipul 1 nu răspund la tratament [36]. Copiii până la 3 ani nu sunt eligibili pentru acest tratament, deoarece este posibilă remisia spontană a infecției HCV, iar cazuri de diplegie spastică au fost raportate la copii cu hemangiomi tratați cu IFN- $\alpha$  [3]. Astfel, sunt necesare opțiuni suplimentare de tratament, inclusiv îmbunătățirea administrării, reducerea duratei tratamentului și evaluarea unor noi medicamente, cum ar fi inhibitorii de protează, care ar putea fi eficiente și pentru pacienții infectați cu genotipul 1 [36]. Prevenirea VHC este problematică, în prezent nu există nici un vaccin eficient, iar administrarea de imunoglobulină după expunere nu are nici un beneficiu. Screeningul pentru infecția cu VHC include grupele de risc: copii născuți din mame infectate și din zonele cu endemicitate crescută pentru VHC, condițiile asociate cu HIV, utilizatori de droguri intravenoase [15].

Incidența VHD la copii a scăzut odată cu aplicarea programelor de vaccinare universală contra VHB. Cu toate acestea, continuă să existe focare raportate de hepatită B la copii în zonele hiperendemice ale lumii [4], precum și procentul de seroprevalență mare ce ajung până la 9% [25]. Transmiterea verticală este rară, deoarece mamele VHB/VHD-infectate sunt, de obicei, anti-HBe pozitive și, astfel, au niveluri mai scăzute ale viremiei VHB. Transmiterea perinatală are loc în condiții cum ar fi antigenemia înaltă de HBe matern și viremia VHB-ADN înaltă [40]. Testarea pentru HDV ar trebui să fie efectuată oricărui pacient cu hepatită severă sau inexplicabilă, pacientului cu factori de risc ce predispon la achiziționarea hepatitei infectioase: antecedente de abuz de droguri intravenoase, practici sexuale promiscue, expunerea la produsele de sânge, membrii familiei cu VHB sau HDV [29]. Infecția delta suprapusă modifică evoluția naturală a HVB cronice la copii, transformând-o într-o hepatită severă cu o tendință la progresie [13]. Coinfecția cu HDV este mai frecventă în Euro-

pa Mediteraneană, dar au fost raportate cazuri și din alte regiuni. Cazurile severe de hepatită la copii au fost cauzate de suprainfecția cu HDV. În aceste serii a existat o incidență mai mare de insuficiență hepatică fulminantă la copiii mici [42]. Nu există nici un tratament stabilit pentru HVD cronică. Deși interferonul alfa (INF-a) a fost folosit pentru prima dată în tratamentul cronic HDV acum 25 de ani, ea rămâne singura terapie aprobată astăzi pentru HDV [27]. Singurele măsuri eficiente pentru a controla răspândirea infecției HDV sunt consilierea comportamentelor în rândul persoanelor cu infecție HVB cronică și vaccinarea universală cu vaccinul hepatic B [30]. La copii, vaccinarea universală rămâne piatra de temelie a profilaxiei.

### Material și metode de cercetare

S-a efectuat un studiu retrospectiv, bazat pe analiza fișelor de observație a 40 de copii (22 fete și 18 băieți) cu diagnosticul clinic de hepatită de etiologie virală B, C sau D, tratați în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase la Copii, Chișinău, în perioada anilor 2001-2011. Diagnosticul a fost confirmat prin metode clinice și explorative complexe: examen clinic cu colectarea datelor anamnestice și epidemiologice, semnele clinice de debut, investigațiile de laborator. Diagnosticul hepatitelor virale B, C și D, acute și cronice, a fost confirmat prin testarea markerilor serologici specifici: AgHBs, AgHBe, anti-HBcor IgM/IgG, anti-HVC IgM/IgG, anti-HVD IgM/IgG; determinarea ADN-HVB, ARN-HVC/HVD test cantitativ cu utilizarea testului PCR; a indicilor biochimici: transaminazele hepatice, bilirubina totală, liberă și legată, protrombina, fosfataza alcalină, proba cu timol, precum și ai ecografiei organelor abdominale.

### Rezultate și discuții

Vârsta medie a pacienților a constituit  $10,4 \pm 5,1$  ani, variind în limitele dintre 2 luni și 17 ani. Prin repartizarea pacienților pe grupe de vârstă s-a observat că incidența maximă a hepatitelor parenterale a fost între 10 și 16 ani (50%).

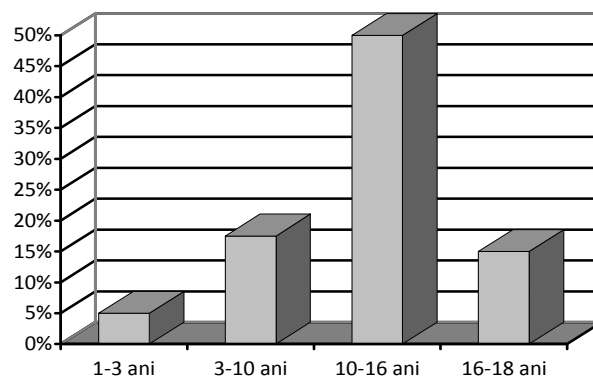


Figura 1. Repartizarea pacienților cu hepatite virale B, C și D pe grupe de vârstă

**HEPATITELE VIRALE  
ACUTE ȘI CELE CRONICE**

Diagnosticul de trimitere a fost de hepatită virală neidentificată în 15 (37,5%) cazuri, HVA – 12 (30%) cazuri, HVB – 8 (20%), HVC – 3 (7,5%) cazuri, toxicoinfecție alimentară – 2 (5%) cazuri. În funcție de etiologie, diagnosticul clinic de hepatită virală B a fost stabilit în 28 (70%) de cazuri, hepatita virală C – 8 (20%) cazuri și hepatită virală D – 4 (10%) cazuri, respectiv. Forma tipică (icterică) a fost determinată la 22 (55%) copii, iar forma atipică – la 18 (45%) copii din lotul de studiu cercetat. După evoluție au fost determinate următoarele forme de hepatită virală: acută – în 24 (60%) cazuri, trenantă – 4 (10%) și cronică – în 12 (30%) cazuri. După gravitate s-a stabilit: gravitate ușoară în 2 (5%) cazuri, gravitate medie – 27 (67,5%) și severă – în 11 (27,5%) cazuri.

Complicații ale diagnosticului de bază au fost stabilite la 10 (25%) copii, dintre care 4 au dezvoltat pancreatită reactivă, 4 – dischinezia vezicii biliare și 2 – colecistită cronică. Patologii concomitente au fost depistate la 25 (62,5%) copii: anemie feriprivă – la 8, parazitoze intestinale – la 6, IRVA – la 6, dismicrobism intestinal – la 5 copii, infecția tractului urinar – la 4 copii, infecție cu CMV – la 2, HIV/SIDA, hemofilie, periarterită nodoasă, astm bronșic, epilepsie – a câte un copil, respectiv. S-a observat că, la mai mult de jumătate din pacienții studiați, hepatita virală a fost însoțită de patologii concomitente specifice copiilor, ceea ce a determinat evoluția mai îndelungată a maladiei de bază, precum și o stare generală agravată a pacienților.

Durata medie a spitalizării a constituit  $18 \pm 3$  zile. Patru (10%) copii din lotul general de studiu au necesitat internare repetată la interval de o lună: 3 copii – o reinternare și un copil – 2 reinternări.

Anamneza epidemiologică a evidențiat următoarele date: din 16 copii născuți după implementarea vaccinului contra hepatitei virale B în RM, 2 (12,5%) au fost vaccinați incomplet și 1 copil a fost nevaccinat. Copiii vaccinați incomplet au avut contraindicații la momentul vaccinării: icter neonatal mai mult de 3 săptămâni la un pacient și afecțiune neurologică la alt pacient. Bolnavul nevaccinat a fost născut prematur, cu spitalizări frecvente ulterior. Ancheta epidemiologică în contextul transmiterii materno-fetale și în focarul familial a fost relevantă la 12 (30%) copii (vezi tabelul).

*Corelația dintre anamneza epidemiologică și hepatita virală dezvoltată*

Antecedente epidemiologice în focarul familial	Vârsta/sexul copilului	Modul de vaccinare a copilului	Hepatita virală dezvoltată
mama – purtător de AgHBs	6 luni (m)	incomplet	HVB trenantă, icterică, medie

mama – neexaminată, fratele – decedat de HVB+D	12 ani (m)	complet	HVB cronică, icterică, gravă
mama – purtător de AgHBs	3 luni (f)	incomplet	HVB acută, icterică, gravă
Mama – neexaminată, fratele – HVB cronică, AgHBs +	14 ani (f)	complet	HVB cronică, icterică, gravă
mama – purtător de AgHBs	8 ani (m)	complet	HVB cronică, anicterică, medie
mama – purtător de AgHBs	4 luni (f)	incomplet	HVB acută, anicterică, medie
mama – HVB cronică	12 ani (m)	complet	HVB trenantă, anicterică, medie
tata – HVB unchiul – HVB+HVD	4 ani (f)	complet	HVB acută, icterică, medie
tata – HVB	16 ani (f)	complet	HVB acută, anicterică, medie
mama – HIV/SIDA + HVB	1 an (f)	complet	HVC cronică, anicterică, medie
mama – purtător de AgHBs	9 ani (f)	complet	HVB cronică + HVD coinfecție, anicterică, medie
mama și frații – HVB cronică	11 ani (f)	complet	HVB acută + HVD suprainfecție, icterică, medie

La copiii născuți din mame purtătoare de AgHBs, cu vaccinare incompletă s-au dezvoltat mai des forme icterice, grave sau medii de hepatită. Vaccinarea completă a dus la dezvoltarea unor forme atipice, de gravitate medie ale hepatitei. Într-un studiu, Andriuță A. și col. (1992) au constatat că la gravidele AgHBs pozitive, anti-HVD sumar se depistează în 25% din cazuri, R. Moldova fiind o zonă cu endemicitate înaltă a HVD. În studiul efectuat de Pântea V. (2010) s-a demonstrat prezența mecanismului de transmitere materno-fetal și că acest pericol de infectare este mai mare în cazul mamelor pozitive cu virusul B în raport cu virusul D.

Din 37 de copii cu vârsta mai mare de 6 luni, 8 (21,6%) au în anamneză prezența intervențiilor chirurgicale, consultații stomatologice, transfuzii de plasmă pe durata ultimelor 6 luni anterior momentului internării; la 2 adolescenți – relații sexuale cu mai mulți parteneri.

Datele din figura 2 demonstrează că circa 82,5% din copii au prezentat acuze la internare, în timp ce 17,5% care nu au prezentat acuze au fost spitalizați în baza modificărilor la examenul obiectiv și a parametrilor biochimici, determinați ocazional.

Mai mult de jumătate din pacienți (55%) au prezentat sindromul icteric (icterul tegumentelor și sclerelor, urină întunecată, acolie), precum și o gamă variată de acuze nespecifice, cauzate de comorbidițiile depistate. Din 22 (55%) de pacienți cu dureri

abdominale, 20 (55%) din ei nu au putut localiza sediul durerii, în timp ce doar 2 (5%) pacienți au prezentat dureri abdominale în epigastru. Palparea abdomenului a determinat prezența sindromului algic în epigastru la 7 (50%) bolnavi, în hipocondrul drept și epigastru – la 4 (28,5%) pacienți și în hipocondrul drept – la 3 (21,5%) pacienți, respectiv. La percuția și palparea ficatului s-a determinat mărirea dimensiunilor la toți copiii, iar splenomegalia a fost depistată la 10 (25%) dintre ei.

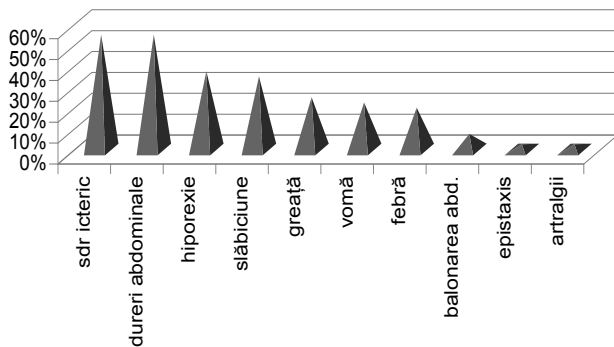


Figura 2. Acuzele pacienților cu hepatite B, C și D prezente la internare.

Au fost analizați următorii parametri paraclinici: protrombina, bilirubina totală, ALAT. Protrombina s-a micșorat de: 1,1 ori – 1 copil; 1,2 ori – 1; 1,3 ori – 7; 1,4 ori – 5; 1,5 ori – 12; 1,6 ori – 3; 1,8 ori – 1; 1,9 ori – 1; 2 ori – 2 copii, respectiv. Valorile bilirubinei totale au fost mărite la pacienții cu forme icterice de hepatită virală, în timp ce ALAT-ul a fost mărit la 31 de pacienți (figura 3).

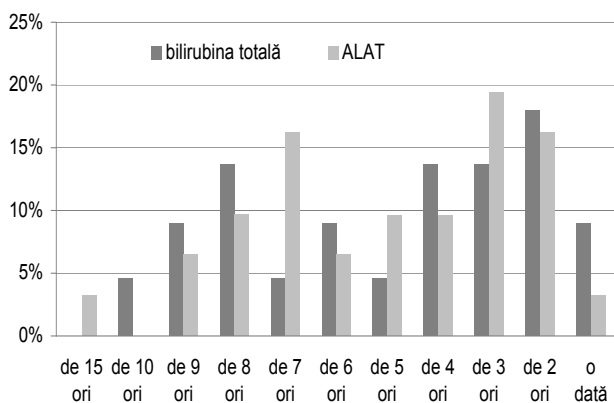


Figura 3. Creșterea valorilor bilirubinei totale și ALAT-ului la pacienții cu hepatite virale B, C și D la momentul internării.

Tratamentul a fost efectuat conform protocoalelor clinice naționale pentru hepatitele virale. Tratament etiologic-antiviral au primit 12 (30%) pacienți cu suzporții Viferon după schemă. Dintre aceștia, 8 copii suportau HVB, 2 – HVC, 2 copii –

HVD, respectiv. Tratament patogenetic au urmat toți pacienții: terapie de dezintoxicare (lichide per os și perfuzii endovenoase), hemostatice, hepatoprotectoare, antioxidante, coleretice, spasmolitice, vitaminoterapie. Din numărul total de copii cu hepatite parenterale spitalizați în această perioadă, 11 (27,5%) au necesitat tratament în serviciul de terapie intensivă. Starea lor a fost catalogată ca extrem de gravă în baza examenului obiectiv și a parametrilor paraclinici: valorile protrombinei, bilirubinei și ale transaminazelor. Durata medie a spitalizării în serviciul de terapie intensivă a fost de 12 zile. Pacienții care au prezentat comorbidități au fost tratați corespunzător: antibioterapie, antiparazitare, antivirale, imunomodulatoare, glucocorticosteroizi. În urma tratamentului etiologic și patogenetic, la pacienții incluși în studiu s-a observat o atât ameliorare a stării generale, cât și normalizarea indicilor de laborator. Majoritatea pacienților au fost externați cu starea generală satisfăcătoare.

### Concluzii

1. Vaccinarea contra hepatitei virale B a dus la o micșorare vădită a morbidității prin această maladie, totuși cazuri noi de HVB continuă să se înregistreze.
2. Ancheta epidemiologică a stabilit transmiterea hepatitei virale la copii mai frecvent pe căile parenterală, perinatală și habituală.
3. Simptomatologia polimorfă la 45% din pacienții din studiul nostru a creat dificultăți în stabilirea diagnosticului clinic de hepatită virală.
4. Atât femeile gravide, cât și membrii familiei din focar trebuie investigați nu doar la AgHBs, ci și la prezența markerilor serologici hepatici: anti-HB cor. sumar, anti-HVD sumar și anti-HCV sumar.

### Bibliografie

1. Alter M.J., Kruszon-Moran, D., *The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1998 through 1994*. N. England J. Med., 1999; vol. 341, nr. 8, p. 556-562.
2. *Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2005 update*. Liver Int. 2005; vol. 25, nr. 3, p. 472-489.
3. Barlow C.F., Priebe C.J., Mulliken J.B. și col., *Spastic diplegia as a complication of interferon  $\alpha$ -2a treatment of hemangiomas of infancy*. J. Pediatr., 1998; vol. 132, p. 527-530.
4. Borresen M.L., Olsen O.R., Ladefoged K., *Hepatitis D outbreak among children in a hepatitis B hyper-endemic settlement in Greenland*. J. Viral Hepat., 2010, vol.17, p. 162-170.
5. Bortolotti F., Calzia R., Vegnente A., Cadrobbi P., Rugge M., Armigliato M., Marazzi M.G., Iorio R., Crivellaro C., Piscopo R., *Chronic hepatitis in childhood: the spectrum of the disease*. Gut, 1988, vol. 29, nr. 5, p. 659-664.
6. Bortolotti, F., Resti M., *Changing epidemiologic pattern*

HEPATITELE VIRALE  
ACUTE ȘI CELE CRONICE

- of chronic hepatitis C virus infection in Italian children.* J. Pediatr., 1998, vol.133, nr. 3, p. 378-381.
7. Bortolotti F., Resti M., Marcellini M., *The Italian Observatory for Hepatitis C in children. HCV genotypes in 373 Italian children with HCV infection: changing distribution and correlation with clinical features and outcome.* 2005; vol. 54, p. 852-857.
  8. Burns D.N., Minkoff H., *Hepatitis C: Screening in Pregnancy, Obstet Gynecol*, 1999; vol. 94, p. 1044-1048.
  9. Karayiannis P., Fowler M.J., *Natural history of chronic hepatitis B virus infection in aiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum, Hepatology*, 1985; vol. 5, nr. 3, p. 431-434.
  10. Elisofon S.A., Jonas M.M., *Hepatitis B and C in children: current treatment and future strategies, Clin. Liver Dis.*, 2006; vol. 10, nr. 1, pag. 133-148.
  11. *European Paediatric Hepatitis C Virus Network, Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection, Clin. Infect. Dis.*, 2005; vol.41, nr.1, pag. 45-51.
  12. Evans A.A., Fine M., London W.T. *Spontaneous seroconversion in hepatitis B antigen-positive chronic hepatitis B: Implications for interferon therapy. J. Infect. Dis.* 1997; vol.176, pag. 845-850.
  13. Farci P., Barbera C., Navone C., et. al., *Infection with the delta agent in children.* 1985; vol. 26, nr. 1, pag. 4-7.
  14. Gambarin-Gelwan M. *Hepatitis B in pregnancy. Clin. Liver Dis.*, 2007; vol.11, nr.4, pag. 945
  15. *Hepatitis C. In: Red Book; 2009; pag. 357-360.*
  16. *Hepatitis C. In: Pickering LK, Red Book: 2006. Report of the Committee on Infectious Diseases, ed. 27, Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006; pag. 355-359.*
  17. Hsu H.Y., Chang M.H., Lee C.Y., Chen J.S., Hsu H.C., Chen D.S., et. al. *Spontaneous loss of HBsAg in children with chronic hepatitis B virus infection. Hepatology*, 1992; vol.15, pag. 382-386.
  18. Jara P., Bortolotti F. *Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. J. Pediatr. Gastroenterol Nutr.*, 1999; vol. 29, nr. 2, pag. 163-170.
  19. Jonas M.M. *Viral Hepatitis in children. Unique Features and Opportunities.* Springer. Humana Press, 2010, pag. 94-95.
  20. Jonas M.M. *Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. Liver Int.* 2009; vol. 29, pag. 133-139.
  21. Lee C., Gong Y., Brok J., Boxall E.H., Gluud C., *Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis, B. M. J.*, 2006; vol. 332, nr. 7537, pag. 328-336.
  22. Lok A.S., McMahon B.J. *Chronic hepatitis B. Hepatology* 2007; vol. 45, pag. 507-539.
  23. Mahoney F.J., *Update on diagnosis, management, and prevention of hepatitis B virus infections, Clin. Microbiol Rev.*, 1999; vol. 12, pag. 351-366.
  24. Mast E.E., Hwang L.Y., Seto D.S., *Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy, J. Infect. Dis.*, 2005; vol. 192, nr.11, pag. 1880-1889.
  25. Morcos M.M., Mikhail T.H., Hanna W.M., Abdel-Fattah S., El-Rasad M.M., Wassef E.L. *The prevalence of delta virus infection in chronic liver disease in Egyptian children in comparison with some other countries. Panminerva Med.*, 2000; vol. 42, nr. 2, pag. 97-100.
  26. Newell M.L., Pembrey L. *Mother-to-child transmission of hepatitis C virus infection. Drugs Today (Barc).* 2002; vol. 38, nr. 5, pag. 321-337.
  27. Rizzetto M., Rosina F., Saracco G., *Treatment of chronic delta hepatitis with alpha-2 recombinant interferon. J. Hepatol.*, 1986; vol. 3, supl. 2, pag. 229-233.
  28. Roberts E.A., Yeung L. *Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. Hepatology.* 2002; vol. 36, nr. 5, supl. 1, pag. 106-113.
  29. Roy A., Schwartz K., *Hepatitis C in children. Hepatitis C Choises*, ediția a 4-a, 2008, cap. 19, pag. 1-2.
  30. Samuel D., Muller R., Alexander G., *Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. N. Engl. J. Med.*, 1993; vol. 329, nr. 25, pag. 1842-1847.
  31. Schaefer E., Koeppen H., Wirth S., *Low level virus replication in infants with vertically transmitted fulminant hepatitis and their anti-HBe positive mothers. Eur. J. Pediatr.*, 1993; vol. 152, nr. 7, pag. 581-584.
  32. Shiraki K., Ohto H., Inaba N., *Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants, Pediatrics International*, 2008; vol. 50, pag. 138-140.
  33. Torre D., Tambini R. *Interferon-a therapy for chronic hepatitis B in children: A meta-analysis. Clin. Infect. Dis.*, 1996; vol. 23, pag. 131-137.
  34. Wang J.S., Chen H., Zhu Q.R. *Transformation of hepatitis B serologic markers in babies born to hepatitis B surface antigen positive mothers. World J. Gastroenterol*, 2005; vol. 11, nr. 23, pag. 3582- 3585.
  35. Wang S., Peng G., Li M., Xiao H., Jiang P., Zeng N., Wang Z. *Identification of hepatitis B virus vertical transmission from father to fetus by direct sequencing. Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*, 2003; vol. 34, nr. 1, pag. 106-113.
  36. Wirth S., Kelly D., Sokal E., Socha P., Mieli-Vergani Gi-orgina, Dhawan Anil, Lacaille Florence, Agnes Saint Raymond, Olivier Sophie, Taminau Jan. *Guidance for Clinical Trials for Children and Adolescents With Chronic Hepatitis C. J.P.G.N.*, 2011; vol. 52, pag. 233-237.
  37. Xu D.Z., Yan Y.P., Choi B.C., Xu J.Q., Men K., Zhang J.X., Liu Z.H., Wang F.S. *Risk factors and mechanism of transplacental transmission of hepatitis B virus: a case-control study. J. Med Virol.*, 2002; vol. 67, nr. 1, pag. 20-26.
  38. Yang X., Cui M.X., Liu B.G. *Breast-feeding by mothers with positive serum hepatitis B virus test. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1994, vol. 29, pag. 586-588.
  39. Yu H., Zhu Q.R., Gu S.Q., Fei L.E. *Relationship between IFN-gamma gene polymorphism and susceptibility to intrauterine HBV infection. World J. Gastroenterol.*, 2006; vol. 12, nr. 18, pag. 2928-2931.
  40. Zanetti A.R., Ferroni P., Magliano E.M., *Perinatal transmission of the hepatitis B virus and of the HBV-associated delta agent from mothers to offspring in northern Italy. J. Med. Virol.*, 1982; vol. 9, nr. 2, pag. 139-148.
  41. Zhang S.L., Yue Y.F., Bai G.Q., Shi L., Jiang H. *Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. World J. Gastroenterol.*, 2004; vol. 10, pag. 437-438.
  42. Zuckerman A.J. *Prevention of primary liver cancer by immunization. N. Engl J. Med.*, 1997; vol. 336, nr. 26, pag. 1906-1907.