

616.36

R 11

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMIȚANU

Tatiana RABA

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B, C, D LA COPII

Indicații metodice
pentru studenți, medici rezidenți, cursanți

CHIȘINĂU
2014

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
NICOLAE TESTEMITANU

Tatiana RABA

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B, C, D LA COPII

Indicații metodice
pentru studenți, medici rezidenți, cursanți

723083

Universitatea de Stat de
Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemitanu"
Biblioteca Științifică Medicină

SL2

CHIȘINĂU
Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*
2014

CZU616.36-002-07/-08(076.5)

R 11

Aprobat de Consiliul Metodic Central al IP USMF *Nicolae Testemițanu*;
proces-verbal nr. 5 din 16.05.2013

Autor:

Tatiana Raba – dr. med., conf. univ.

Recenzenți:

Constantin Spânu – dr. hab. med., prof. univ.

Ana Guragata – dr. med., conf. univ.

Redactor: *Vadim Iutiș*

Machetare computerizată: *Iulia Don*

DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII

Raba, Tatiana.

Hepatita cronică virală B, C, D la copii: Indicații metodice pentru studenți, medici rezidenți, cursanți /Tatiana Raba; Inst. Publ., Univ. de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*. – Chișinău: CEP *Medicina*, 2014. – 32 p.

Bibliogr.: p. 31-32(27 tit.). – 50 ex

ISBN 978-9975-118-32-3.

616.36-002-07/-08(076.5)

R 11

ISBN 978-9975-118-32-3

© CEP *Medicina*, 2014

© Tatiana Raba, 2014

Noțiuni generale

Definiție și date generale. Hepatita cronică virală (HCV) este un proces cronic inflamator în ficat, ce se prelungeste mai mult de 6 luni, provocat de virusurile hepatice B, C sau D, care evoluează cu un polimorfism clinico-biologic, modificări inflamatorii distrofico-necrotice, fără elemente de dezorganizare a arhitectonicii lobulului hepatic (L. Buligescu). Conform datelor din literatura de specialitate, ponderea hepatitelor cronice virale B în structura etiologică a hepatitelor cronice la copii constituie în jur de 40,8%, a hepatitei cronice virale C – 49,8%, iar a hepatitei cronice virale D – 0,5%.

Hepatita cronică virală este considerată un stadiu evolutiv spre ciroza hepatică. Maladia cronică hepatică se manifestă prin hepatomegalie sau și prin splenomegalie persistente, hiperfermentemie ALAT și ASAT, disproteinemie. La copii cel mai frecvent hepatita cronică virală este provocată de VHB, VHC, sau VHD în rezultatul suportării formelor anicterice sau inaparente de infecție virală acută B, C sau D.

Totodată, pe lângă formele incluse în Clasificația a X-a Internațională a Maladiilor (CIM) este necesar să deosebim și așa forme ca: hepatita cronică virală mixtă (la depistarea concomitentă a markerilor a două sau mai multe virusuri hepatice); hepatita cronică virală B, C sau D cu component autoimun (prezența concomitentă a markerilor VHB, VHC, VHD și a autoanticorpilor autoimuni) cu sau fără manifestări extrahepatice.

Actualmente în lume peste 500 de milioane de oameni suferă de hepatita cronică virală B (HCVB), C (HCVC), D (HCVD). Anual pe globul pământesc decedează circa 2 mln de oameni din cauza complicațiilor HVB; 42% dintre cazurile cu HCVB la adulți au origine în copilărie (E. Sokal et aut., 2001), iar HCVC – în adolescență. HCVB la copii în timp de 16–21 de ani evoluează în 3,8% dintre cazuri în hepatocarcinom (T. Fujisawa et aut., 2001, Japonia).

Anual în SUA printre adulți se înregistrează 28 000 de cazuri noi de hepatită virală C, atunci când printre copii rata infectării cu VHC este joasă – 0,2–0,4%.

Datele prezentate de către savanții din Rusia constată, că 30 000 de adulți se infectează anual cu VHC, ponderea HVC constituind 10,2% din totalul celor la care au fost depistate hepatitele acute virale, iar printre copii aceasta este de 0,3–0,7%.

Conform datelor statistice oficiale din 2004 în Ucraina, printre copiii cu hepatite acute virale ponderea infecției cu VHB a constituit 2,7%, iar a infecției cu VHC – 0,7%.

În România prevalența infecției cu VHB este de 7%; ponderea HCVB reprezintă 22% din totalitatea bolilor cronice hepatice, iar a infecției cronice cu VHC constituie 2%. În România HCVB la copii reprezintă 10,6% din numărul total de boli cronice hepatice ale copilului.

În Moldova hepatita cronică virală B, C și D la copii în ultimii ani continuă să reprezinte o problemă actuală de mare importanță medico-socială. Realizarea în practică a Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C, D, începând cu 1995, prin aplicarea vaccinării obligatorii antiHVB a copiilor nou-născuți, a diminuat rata hepatitelor acute și cronice virale B la copii, însă indicii morbidității prin HCVB rămân mult mai înalți decât cei europeni și au constituit în 1996 – 77,6 la 100 000 copii; în 1999 – 84,1 la 100 000 copii; în 2004 – 77,2 la 100 000 copii; în 2006 – 52,7 la 100 000 copii; în 2007 – 38,2 la 100 000 copii. Conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate din 2007, de hepatită cronică virală B, C, D suferă 24 096 de adulți și copii, dintre care 1274 (5,2%) sunt copii. Numai în anul 2007 au fost constatate 3450 de cazuri noi de hepatită cronică virală la adulți și 130 – la copii.

Probabilitatea dezvoltării hepatitei cronice în infecția cu VHB la copii este direct proporțională vârstei. Dacă infectarea cu VHB s-a produs la primul an de viață, cronicizarea are loc în 70-90%, la vârsta de 2-3 ani – 40-70%, la vârsta de 4-6 ani – 10-40%, iar la copii mai mari de 7 ani – 6-10% dintre cazuri.

Evoluția naturală a infecției cu VHB la copii, mai ales la cei de vârstă fragedă, se deosebește de cea la adulți, deoarece maladia evoluează mai frecvent asimptomatic cu persistența HBeAg până la vârsta de 40 de ani.

Actualmente se constată că infecția cu VHC la copii, spre deosebire de cea la adulți, are o evoluție mai benignă. Necătând la faptul că 20-45% dintre copiii infectați parenteral cu VHC sau în rezultatul hemotransfuziilor pot prezenta însănătoșire spontană, 8% au riscul de dezvoltare a cirozei hepatice virale C într-o perioadă de 3-7 ani după infectare.

Riscul infecțiilor cu VHB și VHC pentru hepatocarcinom (HCC) este de 10 ori mai mare decât cel pentru cancer pulmonar la fumătorii cronici.

Clasificarea etiologică. Conform Clasificării a X-a Internaționale a Maladiilor (CIM-X) se deosebesc următoarele forme de hepatită cronică virală:

- hepatită cronică virală B – 18;
- hepatita cronică virală B cu agent Delta B – 18.0;
- hepatita cronică virală B fără agent Delta B – 18.1;
- hepatita cronică virală C (B – 18.2);
- hepatita cronică virală neprecizată (B – 18.8).

Criterii diagnostice în hepatitele cronice virale. Anamneza epidemiologică pozitivă pentru expunere virală are o importanță majoră în constatarea diagnosticului și va include prezența sau nu în antecedente a transfuziilor de sânge și de derivate, a intervențiilor chirurgicale, stomatologice, ORL, a tratamentelor parenterale prelungite, transmiterea verticală mamă-făt, alte circumstanțe cu risc de expunere la derivați de sânge (plăgi), metode cosmetice sângerânde, administrare de droguri, contacte sexuale cu parteneri multipli (la copii de vârstă mai mare de 15–16 ani).

Simptomatologia hepatitelor cronice virale B, C sau D la copii, ca și la adulți, este polimorfă și nespecifică unei sau altei forme clinice și prezintă dificultăți diagnostice pentru medicii de familie și pediatri. Cele mai frecvente semne clinice sunt: *sindromul asteno-vegetativ* (astenție, insomnie, fatigabilitate, iritabilitate), *sindromul dispeptic* (inapetență, intoleranță alimentară, grețuri, diaree), *sindromul algic în hipocondrul drept* (pre sau post prandial, la efort fizic), *sindromul de colestază* (icter, prurit, xantome, xantelasme, urină brună), *hepato- sau și splenomegalie*, *artralgii reactive*, *sindrom hemoragic*, *semne extrahepatice* (subfebrilitate, poliserozită, limfadenopatie, glomerulonefrită difuză, anemie, steluțe vasculare, eritem palmar, ginecomastie, retard fizic secundar), *sindrom citolitic*: ALAT, ASAT LDH4, LDH5, Fe sorbitoldehidrogenaza majorate.

Sindroamele principale paraclinice caracteristice hepatitei cronice sunt următoarele: *sindromul colestatic*: majorarea Bi preponderent din contul fracției directe, FA, 5-nucleotidaza, GGTP, colesterolul, acizii biliari, beta-lipoproteidele, trigliceridele, fosfolipidele; *sindromul imuno-inflamator*: leucocitoza, sporirea nesegmentatelor, limfocitoza, sporirea

VSH, acizii sialici pozitivi, majorarea gama-globulinelor și a probei cu timol, haptoglobinei (alfa-2-globulina), lizocimului, complementului C3, IgA, IgM, IgG, prezența auto-anticorpilor antihepatici; *sindromul insuficienței hepatocelulare (hepatopriv)*: hipoproteinemie, hipoalbuminemie, diminuarea factorilor de coagulare – indicile de protrombină (IP), a fibrinogenului, creșterea timpului trombinic, diminuarea ceruloplasminei serice; *sindromul dishormonal*: toleranță la glucoză, sporirea nivelului C – peptidei, a ACTH, TSH, cortizolului, T₃, T₄; *sindromul de șuntare porto-cavă*: hiperamoniemia, sporirea serică a aminoacizilor – triptofanului, tirozinei, metioninei, fenilalaninei.

Semnificația clinico-diagnostică a unor semne de laborator este următoarea: hiperbilirubinemia directă indică prezența colestazei, a necrozei hepatocitelor; ALAT și ASAT sporite – necroza hepatocitelor; ALAT și ASAT normale – lipsa necrozei sau prezența activității minime a procesului hepatic; sporirea fosfatazei alcaline (FA), a gama-GT, a colestेरinei – colestaza intrahepatică și extrahepatică la nivel de colangiolo, cu sau fără afectare a parenchimului hepatic; sporirea izolată a gama-GT indică afectarea toxică a ficatului, inclusiv medicamentoasă sau alcoolică. Hiperfermentemia ALAT și ASAT este caracteristică perioadelor de acutizare a hepatitei cronice, dar deseori acestea nu corelează cu activitatea morfo-histologică și severitatea procesului cronic hepatic. Aceste semne clinice nu permit confirmarea cu certitudine a diagnosticului de hepatită cronică virală, fiind necesitatea de efectuare a probelor imunologice și virusologice specifice pentru confirmarea etiologiei și a gradului viremiei. Gradul de *activitate biochimică* a hepatitelor cronice virale se constată după următoarele criterii: *minim* cu majorarea ALAT până la 3 valori normale (VN), *moderat* cu ALAT majorat între 5-10 VN, *sever* – peste 10 VN. *Stadiul procesului cronic hepatic* se va determina de prezența fibrozei și a semnelor de ciroză hepatică: fără fibroză, fibroză minimală, fibroză moderată cu septe porto-portale, fibroză severă cu septuri porto-centrale, semne de ciroză hepatică cu formarea pseudolobului hepatic; *după gradul activității histologice*: minimală cu necroze ale hepatocitelor periportale în punți, moderată – penetrarea necrozelor hepatocitelor în punți intralobular, severă – necroze multiple multilobulare și în punți; *după faza procesului viral*: replicarea virală (pentru infecția cu VHB, VHC, VHD) minimală, joasă, moderată, pronunțată, integrarea (numai pentru infecția cu VHB); faza nereplicativă (pentru infecția cu VHB, VHC, VHD).

Gradul de activitate clinic-biochimică a hepatitelor cronice
(după J. Benhamou și coaut., 1995)

Gradul de activitate biochimică	Encefalopatia hepatică	ALAT (norma 0,45-0,68 mmol/l sau 41 UI/l)	Coefficientul albumin-globulină (norma = 3,0)	Indicele protrombinic
I minim	Lipsește	De 2 ori mai mare decât norma	2,5	60%
II moderat	Moderată	De 3-4 ori mai mare decât norma	2,4-2,0	50-60%
III sever	Pronunțată	De 5 ori mai mare	2,0	50%

Metodele instrumentale utilizate în procesul diagnostic al hepatitelor cronice virale sunt:

- sonografia abdominală, inclusiv a tractului hepato-duodeno-biliar cu descrierea detaliată a poziției, dimensiunilor ficatului și ale splinei, caracterul afectării parenchimului ficatului (difuz sau în focar), prezența hipertrofiei sau a atrofiei unui lob sau segment, a ecogenității hepatice (diminuată sau majorată), diametrul venelor portale (în normă este de 8-12 mm) și lienale (norma este de până la 5-6 mm), descrierea dimensiunilor și a caracteristicilor funcționale ale vezicii biliare, localizarea, dimensiunile ei, prezența sedimentului (sludge sau noroi) biliar, starea pereților vezicii biliare, prezența conului de umbră, diametrul căii biliare principale intrahepatice (norma este de 5-10 mm), prezența ascitei, starea pancreasului și a canalului Wirsung, prezența adenopatiei abdominale, starea splinei;

- dopplerografia vaselor portale cu descrierea caracterului fluxului sanguin (hepatopet sau hepatofug), prezența circulației colaterale, starea brașelor intrahepatice ale venei portale;

- arteriografia vaselor portale în caz de prezență a semnelor de hipertenzie portală;

- ezofago-gastroscopia (patologia concomitentă sau prezența varicelor esofagiene);

- scanografia ficatului;

- scintigrafia hepato-biliară;

- tomografia computerizată;

- elastografia pentru determinarea gradului de fibroză hepatică;

- RMN colangiografie cu vizualizarea arborelui biliar extra și intrahepatic.

Standardul de aur în confirmarea diagnosticului de hepatită cronică virală B, C, D este *biopsia hepatică* cu cercetarea morfo-histologică și imuno-histologică a țesutului hepatic prelevat, care permite constatarea stadiului procesului cronic difuz hepatic, gradului de activitate histologică, gradului fibrozei și permite prognozarea evoluției procesului cronic hepatic. *Activitatea morfo-histologică* se determină după indicele activității histologice (IAH) după Knodell (în HCVB și HCVD), după Isaak sau Metavir (în HCVC) în urma cercetării morfo-histologice a țesutului hepatic colectat prin biopsie hepatică.

Conform clasificării internaționale contemporane gradul de activitate morfo-histologică a procesului hepatic este determinat în baza indicelui semicantitativ (IAH) după Knodell (în HCVB, HCVD), după Metavir sau Isaak (în HCVC).

Componentele de baza ale IAH exprimate în puncte sunt:

- | | |
|--|------|
| – necroză periperiportală cu necroză în punte | 0–10 |
| – necroză focară intralobulară (<i>piece-meal</i>) | 0–4 |
| – infiltrație inflamatorie portală | 0–4 |
| – fibroză | 0–4 |

Gradul de activitate histologică se determină prin procesul necro-inflamator și se apreciază în puncte între 0-22, obținute prin suma primelor trei componente și prezența sau nu în puncte a fibrozei hepatice:

0 – absența necrozei portale și în punte;

1–3 puncte – activitate histologică minimală (hepatită cronică cu activitate histologică minimală);

4–8 puncte – activitate histologică moderată (hepatită cronică cu activitate histologică moderată);

9–12 puncte – activitate histologică ușor severă (hepatită cronică cu activitate histologică moderat severă);

13–18 puncte – activitate histologică severă (hepatită cronică cu activitate histologică severă).

Stadiul procesului cronic hepatic se determină în baza cuantificării fibrozei hepatice:

Fibroza 0 – absența fibrozei;

Fibroza 1 – fibroză periportală ușoară;

Fibroza 2 – fibroză moderată cu septe porto-portale;

Fibroza 3 – fibroză severă;

Fibroza 4 – ciroză (cu pseudolobul hepatic).

Prin urmare, diagnosticul de hepatită cronică virală trebuie să includă: factorul etiologic, indicarea fazei de replicare a procesului viral, gradul de activitate clinico-biochimică, indicele activității histologice, stadiul hepatitei cronice cu indicarea gradului de fibroză.

Hepatita cronică virală B fără agent D (HCVB)

Etiologie. Virusul hepatitei B (VHB) pentru prima dată a fost descris de către Blumberg în 1963, iar mai târziu, în 1973, de către Dane au fost descoperite particulele *virus-like* (numite particulele Dane după autor) în serul pacienților infectați cu VHB. Ulterior Kaplan a descoperit AND-polimeraza, iar Robinson a caracterizat genomul VHB.

VHB este un virus AND ce aparține familiei *Hepadnaviridae*, cu tropism pronunțat față de celulele hepatice, are formă sferică și un diametru de 42 nm. Genomul lui constă din AND dublu catenar, este format dintr-un înveliș extern (anvelopă) și o componentă centrală (nucleocapsida sau proteina HBcore) (Fig. 1).

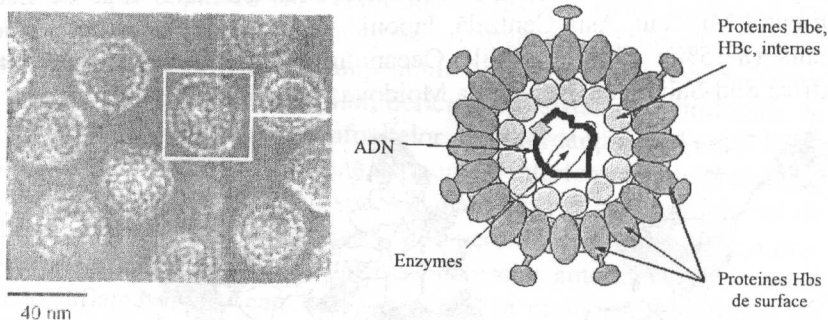


Fig. 1. Structura VHB.

Virionul complet VHB (particula Dane) este compus din două subunități structurale: învelișul viral și nucleocapsida (centrul viral sau proteina precore – HBe). Învelișul viral este constituit din strat dublu lipidic și proteine structurale de suprafață HBs. Capsida este icosaedrică, este formată din proteina centrului viral, conține AND-polimeraza. VHB conține o ADN-polimerază și 4 antigene: AgHBs (de suprafață), AgHBe (de infecțiozitate), AgHBcor (cor), AgHBx (rolul acestui antigen încă nu este studiat). Molecula inelară de ADN a genomului VHB este compusă din 3200 de nucleotide.

În afară de proteinele structurale ale VHB se deosebesc și proteine nestructurale așa ca HBe și HBx. Proteina HBe nu face parte din structura virionului VHB și este sintetizată de regiunea genomică pre-C, fiind apoi eliberată din celulă și nu este necesară pentru multiplicarea VHB. Proteina HBx se presupune că este un stimulator slab al transformării cancerogene a hepatocitelor infectați.

Actualmente sunt cunoscute 8 genotipuri ale VHB – A, B, C, D, E, F, H, G, care pot fi diferențiate pe baza secvenței de ADN și diferă după proprietățile de replicare. Genotipurile A, B, C, D sunt întâlnite la pacienți din Europa Centrală, SUA, genotipurile B, C – preponderant în Asia, iar genotipul D – se întâlnește mai frecvent printre cei din Bazinul Mediteranean și India. Genotipurile A și E predomină în Africa, iar F și H se decelează în America Centrală și în cea de Sud.

Distribuția geografică a infecției cu VHB (Fig. 2) în lume este neuniformă, fiind deosebite următoarele zone endemice: a) de endemie redusă (0,1-2%): SUA, Europa de Nord și de Vest, Australia, Noua Zelandă; b) endemie medie (2-7%): Bazinul Mării Mediterane, Europa de Est, Orientul Mijlociu, Asia Centrală, Japonia, America de Sud; c) endemie înaltă (8-15%): China, insulele Oceanului Pacific, Asia de Sud-Est, Africa Sud-Sahariană, Republica Moldova.

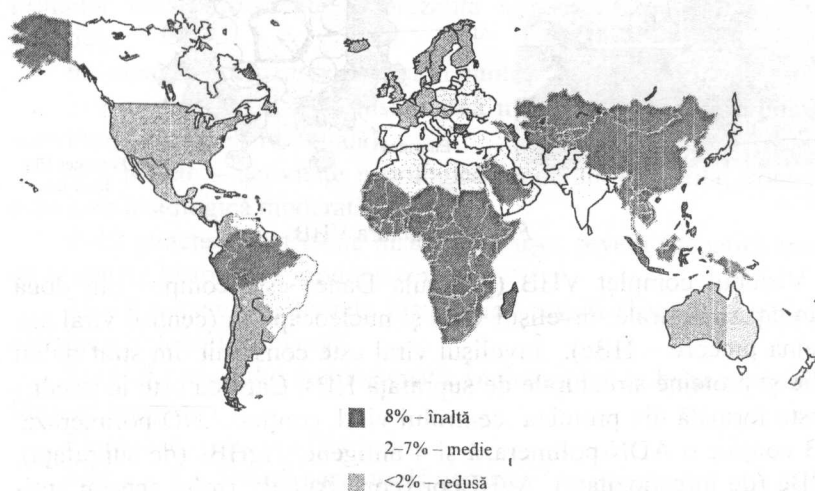


Fig. 2. Distribuția geografică a VHB.

VHB AgHBe-negativă (pre-core mutant) este comună pentru genotipurile B, C, D și se presupune că poate determina răspunsul la tratament antiviral.

Patogeneza HCVB. VHB este non-citopatic. Hepatita cronică virală B se consideră o maladie destul de enigmatică. Rolul important în patogeneza dezvoltării infecției cronice cu VHB la copii aparține reacțiilor imunopatologice dezvoltate în rezultatul interacțiunii dintre VHB și organismul-gazdă. Aceste reacții imune sunt direcționate asupra celulelor infectate ale parenchimului hepatic și reflectă răspunsul imun realizat în rezultatul interacțiunii celulelor imunocompetente și a hepatocitelor infectate cu VHB. În cazul reacțiilor imune puternice la infectarea cu VHB are loc vindecarea spontană, moderate – are loc dezvoltarea formelor cronice persistente de hepatită cronică, iar în caz de răspuns imun lent – hepatita cronică persistentă, hepatita virală B fulminantă, hepatita cronică activă cu remisii și acutizări cu evoluție progresivă până la ciroză și cancer hepatocelular.

Astfel, la copiii cu HCVB are loc un răspuns imun neadecvat, cu dereglarea procesului de recunoaștere a antigenelor virale de pe suprafața hepatocitelor infectate și imposibilitatea eliminării acestora. Diminuarea funcțională a macrofagilor, deficiența în sistemul T-limfocitar cu micșorarea subpopulației T-limfocitelor și discordanța T-helper și T-supresor, sensibilizarea insuficientă antigenică, interferonogeneza endogenă insuficientă, lipsa efectului specific de sinteză al anticorpilor față de anticorpii virali, activarea proceselor de peroxidare a lipidelor și a proteazelor lizosomale induc includerea proceselor autoimune în procesul cronic inflamator în ficat. Rolul principal în cronicizarea infecției cu VHB la copii se atribuie mecanismelor congenitale nespecifice de apărare așa ca citochinele (γ -IFN, $-\alpha$ -TNF și IL-2) și efectorii răspunsului imun (anticorpii antiHBs, limfocitele T citotoxice CD8+). Se presupune că așa citochine ca γ -IFN, $-\alpha$ -TNF și IL-2 inhibă expresia virusului și a proceselor de replicare, iar anticorpii antiHBs diminuează replicarea virală. Limfocitele T citotoxice CD8+ prin mecanismul lor de acțiune induc reacțiile necro-inflamatorii, apoptoza și supresia replicării virale. Un rol important în mecanismele de toleranță și de favorizare a cronicizării infecției cu VHB la copii are extenuarea în timus a rezervelor de subpopulații de limfocite T helper, sensibile față de HBeAg și față de nucleocapsidă. Această toleranță este mult mai expresivă dacă infectarea cu VHB are loc intrauterin sau perinatal de la mama HBeAg pozitivă și

este favorabilă VHB, creându-i condiții de persistență în organismul copilului.

Este important de menționat, că la naștere imunitatea copilului este imperfectă, iar imunogeneza se maturizează către vârsta de 6 ani. Rata cronicizării în caz de infectare cu VHB a copiilor este direct proporțională cu vârsta la care s-a produs infectarea. Cu cât vârsta copilului la momentul infectării este mai mică, cu atât rata cronicizării infecției cu VHB este mai mare. Copiii născuți din mame, ce suferă de HCVB în fază viremică, au un risc major de infectare pe cale verticală cu VHB până la 90% în perioada de travaliu sau la o vârstă fragedă, având riscul infectării pe cale orizontală habitual.

Căile posibile de infectare a copiilor cu VHB sunt:

- I loc – verticală (de la mamă la copil în timpul travaliului);
- II loc – orizontală, habitual de la mamă-copil, copil-copil infectat;
- III loc – parenterală, prin injecții i/m, i/v, manipulări chirurgicale;
- IV loc – prin transfuzii de sânge/derivate contaminate;
- V loc – prin raporturi sexuale timpurii.

Infecțiozitatea VHB este de 50-100 de ori mai mare decât a HIV/ SIDA și poate fi transmis prin sânge și prin alte lichide biologice (Salivă, spermă, secreții vaginale) ale persoanei infectate. În sângele ombilical al nou-născuților din mame cu HVB acută se decelează HBsAg în 34,1%, pe când la cei născuți din mame cu HCVB – numai în 0,13%. Infectarea nou-născuților cu VHB este determinată de gradul viremiei la mamă (determinată prin ADN VHB). În caz de HVB acută la gravidă doar 5% pot fi infectați intrauterin cu VHB, iar 95% dintre nou-născuți se infectează în travaliu. Nașterea prin cezariană la gravidele infectate cu VHB nu este justificată, deoarece copilul poate fi infectat în timpul aspirării lichidului sau a secretelor vaginale, sau în timpul lezării placentei.

Manifestările clinice. Manifestările clinice ale HCVB la copii deseori sunt absente sau moderat exprimate și corespund celor descrise în capitolul „Date generale”, expus mai sus. Se deosebesc următoarele forme de hepatită cronică virală B:

1. **Hepatită cronică virală B cu HBsAg pozitiv**, caracteristică, cu următoarele semne imunologice, dependente de faza procesului viral:

a) replicativă (HBsAg+; HBeAg+; antiHBcor IgM+, antiHBcor IgG sau sumar+; ADN VHB+);

b) integrare (cu HBsAg+; antiHBe+; HBeAg-; antiHBcor IgM-; antiHBcor sumar sau IgG+; ADN VHB -).

2. *Hepatita cronică virală B cu AgHBe negativ (forma mutantă)* indiferent de faza procesului viral (se determină HBsAg+; antiHBe+; HBeAg-; antiHBcor IgM-, antiHBcor IgG sau sumar +; ADN VHB+). Această formă se caracterizează prin activitate clinico-biochimică progresivă, cu evoluție spre ciroză hepatică.

La depistarea primară a HBsAg+ copilul se va examina ambulator (lipsa semnelor clinice de dureri abdominale, inapetență, grețuri, astenie) pentru efectuarea diagnosticului diferențiat cu hepatita virală B acută, iar în caz de prezență a semnelor clinice caracteristice de intoxicație, a hepatomegaliei se va interna în secția de boli infecțioase sau hepatologie pediatrică. Se va face examenul aprofundat imuno-serologic și morfo-histologic pentru confirmarea definitivă a diagnosticului, selectarea tratamentului corect etiopatogenetic și monitorizarea pacientului în dinamică.

Tratamentul. Trecerea în revistă a literaturii de specialitate constată eforturi considerabile în elaborarea tehnologiilor și remediilor antivirale efective la eradicarea VHB. Tratamentul standard al hepatitei cronice virale B la copii include terapia de bază și cea antivirală.

A) *Terapia de bază:*

- dieta 5 (după Pevzner) cu excluderea alimentelor prăjite, grase, condimentate, afumate, picante; se vor recomanda produsele bogate în vitamine, proteine, glucide, cu aport zilnic de fructe și legume;
- prescrierea pre- și probioticelor pentru normalizarea florei intestinale și evitarea instalării dismicrobismului intestinal;
- fermenților pancreatici (Pancreatină, Mezim-forte, Pangrol, Creon) în cure de câte 2-3 săptămâni o dată în 3 luni;
- prescrierea hepatoprotectorilor per os (silimarina, acidul ursodezoxicolic, fosfolipidele esențiale, ademetonina la copiii mai mari de 12 ani), Pacovirina, care are un efect imunomodulator și antiviral indirect, cu stimularea interferonogenezei endogene, în doze de 50 mg x 2 ori în zi pe o perioadă de 3 sau 6 luni;
- prescrierea vitaminelor grupei B1, B2, B6, C, antioxidantelor, iar în caz de colestază – și a vitaminelor grupei A, E, D, K pe cale enterală, în cure de 4 săptămâni, repetate o dată în 4 luni.

Copiii cu HCVB în perioada de acutizare și fără semne de intoxicație nu necesită infuzii endovenoase; se recomandă administrarea de soluție de glucoză de 5-10% per os, de coleretice, așa ca Flamin, Berberină; se va efectua tratamentul maladiilor concomitente ale tractului gastro-intestinal; reabilitarea psiho-emoțională și socială cu eliberare de

la educația fizică și de la munca grea. În cazurile HCVB cu sindrom persistent de intoxicație, vome repetate, sindrom icteric se va efectua terapia de dezintoxicare, cu administrarea remediilor medicale simptomatice după principii generale, inclusiv a hepatoprotectorilor.

B) **Terapia antivirală** în HCVB este indicată în faza de replicare a VHB la copiii de vârstă între 3–18 ani, iar în fază integrativă aceasta nu este indicată.

Criteriile de selectare pentru terapia antivirală cu interferoane în HCVB la copii includ: durata maladiei mai mare de 6 luni, vârsta mai mare de 3 ani, citoliza crescută de peste 2 N, grad înalt de proces necro-inflamator constat la biopsia hepatică, prezența fibrozei, a viremiei VHB, a unui sistem imun funcțional, lipsa insuficienței hepatice, lipsa maladiilor autoimune, a cirozei hepatice decompensate, a afecțiunilor renale, pulmonare, cardiace grave, lipsa bolilor psihice, a disfuncțiilor tiroidiene. *Contraindicațiile la tratamentul antiviral* includ: Hb mai jos de 110 g/l, leucopenie sub $1500/\text{mm}^3$, trombocitopenie sub $75000/\text{mm}^3$, hipersensibilitate la interferoane, stări de depresie sau maladii psihice necontrolate, reacții alergice în antecedentă, dereglări de coagulare, cardiomiopatii, endocardite, coleastăză severă, maladii cronice și ciroză decompensată.

În cazul HCVB cu HBeAg pozitiv se recomandă monoterapia cu interferoane pegilate pe o durată de 24 de săptămâni în caz de ALAT majorat, nivel de viremie ADN VHB mai mare de 20 000 UI/ml, de prezență a fibrozei hepatice, a activității histologice și lipsa semnelor de ciroză hepatică decompensată. Conform recomandărilor AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) în HCVB cu HBeAg negativ tratamentul antiviral cu interferoane poate fi inițiat la nivelul ADN VHB mai mare de 2000 UI/ml pentru o durată de 24-48 de săptămâni.

Interferoanele convenționale (Interferon alfa-2a, Interferon alfa-2b) se vor administra în doze de $3-6 \text{ UI}/\text{m}^2 \times 3$ ori în săptămână intracutanat pe o durată de 24 sau de 48 de săptămâni.

Interferonul alfa-2b pegilat se va administra copiilor de vârstă cuprinsă între 3-18 ani reieșind din doza de 1,5 mcg/kg/săptămână, iar Interferonul alfa-2a pegilat este recomandat copiilor de vârsta 14-18 ani în doze de $60 \text{ mcg}/\text{m}^2/\text{săptămână}$ pe o durată de 24 de săptămâni (în caz de HBeAg pozitiv) sau de 24-48 de săptămâni (în caz de HBeAg negativ). În cazurile răspunsului parțial sau absenței răspunsul poate fi asociată Lamivudina (Epivir) în doze de 3-4 mg/kg/zi. Monoterapia cu Lamivudină

în HCVB are o eficacitate redusă între 15-23-34% din cauza rezistenței. În HCVB cu HBeAg negativ se recomandă terapia combinată cu INF convențional în doze de 10 MU/m² și Lamivudină în doze de 4 mg/kg/zi, eficacitatea fiind de 37-96% dintre cazuri cu ADN VHB nedetectabil.

Prima raportare despre eficacitatea alfa-2b INF pegilat (PegIntron) la copii a fost efectuată în 2006 de către Dr. Rozenthal, SUA. Actualmente sunt unele raportări despre eficacitatea Adefovirului la copii (2003), a Entecavirului (2005), a Telbuvudinei (Tyzekda).

Managementul tratamentului antiviral prevede determinarea ADN VHB la 4, 12, 24 și 48 de săptămâni și monitorizarea apariției aviremiei. Monitorizarea clinică a pacienților include supravegherea stării generale, a nivelului ALAT, ASAT, a hemoglobinei, trombocitelor, leucocitelor, a funcțiilor renale cu determinarea ureei, creatininei o dată la 3 luni, reacțiile adverse posibile pe fondalul tratamentului, precum și complianța pacientului și a familiei. După anularea terapiei antivirale toți pacienții vor fi supravegheați timp de 3 ani cu examinarea ALAT și a ADN VHB la fiecare 6 și 12 luni.

Tipurile de răspuns antiviral în HCVB cu HBeAg pozitiv: *răspuns complet* (ADN VHB negativ, HBeAg negativ, HBsAg negativ, normalizarea ALAT, ameliorarea activității histologice și a fibrozei), *răspuns parțial* (HBeAg negativ, ADN VHB diminuat sau dispărut, HBsAg pozitiv, normalizarea ALAT, ameliorare histologică), *lipsa răspunsului* (persistența modificărilor biochimice, serologice, histologice, ADN VHB persistent).

Tipul de răspuns antiviral în HCVB cu HBeAg negativ: *răspuns complet* (ADN VHB negativ, HBeAg negativ, HBsAg negativ, normalizarea ALAT, ameliorarea activității histologice și a fibrozei), *răspuns parțial* (ADN VHB dispărut, HBsAg pozitiv, normalizarea ALAT, ameliorare histologică).

Tipul de răspuns antiviral după criteriu cronologic: *răspuns complet/susținut* timp de 6 luni și mai mult după anularea terapiei; *răspuns temporar* – răspunsul complet sau parțial pentru o durată mai mică de 6 luni după anularea terapiei antivirale; *reactivare (recădere)* – apariția citolizei după o perioadă de normalizare, reapariția markerilor de replicare a VHB după dispariția lor temporară.

Dispensarizarea pacienților cu HCVB se va efectua de către medicii pediatri, pediatrii gastro-hepatologi, de comun cu medicii infecționiști și de familie din teritoriu.

Profilaxia infecției cronice cu VHB la copii include măsuri nespecifice și specifice. Profilaxia specifică se va efectua prin vaccinarea antiHVB a copiilor nou-născuți și revaccinarea lor la fiecare 5-8 ani cu o singură doză *Buster* cu vaccinuri licențiate Enderix B (*SmithKline Beecham*, 1992) sau Recombivax HB (Merck & Co).

Profilaxia specifică a HVB la copiii născuți din mame infectate cu VHB include măsuri specifice, începând cu perioada de presarcină cu depistarea activă a fetițelor cu vârsta de 15 ani și mai mari la prezența AgHBs. În caz de lipsă a infecției cu VHB se va efectua vaccinarea antiHVB a viitoarei mame sau femeii adultă înainte de planificarea sarcinii. Vaccinarea copiilor nou-născuți din mame infectate cu VHB și viremie (HBeAg+ și ADN VHB+) este necesar a fi efectuată în regim de "urgență" conform următoarei scheme:

1) administrarea în primele 24 de ore după naștere a vaccinului antiHVB după schema rapidă 0; 1; 2; 12 luni;

2) administrarea imunoglobulinei Ig specifice antiHVB în primele 24 de ore după naștere; sau vaccinarea nou-născutului cu vaccin antiHVB după schema standard cu administrarea concomitentă a Ig antiHVB specifice.

După 6 săptămâni de la aplicarea uneia din schemele propuse, dacă copilul va fi negativ la antiHBs, se recomandă administrarea repetată a unei doze de Ig specifică antiHVB. Schemele recomandate au o eficacitate de 85-95%.

Profilaxia nespecifică a infecției cu VHB include dezinfectarea utilajului medical, utilizarea seringilor, acelor, instrumentariului medical diagnostic, endoscopic, chirurgical, stomatologic de uz unic sau steril, evitarea tatuajului și a *pierseng-ului*, *screening-ul* și testarea la markerii VHB, inclusiv a AND VHB a sângelui și a produselor de sânge, a organelor și a țesuturilor donatorilor.

Hepatita cronică virală B cu agent D (HCVD)

Etiologie. Virusul hepatitei D (VHD) a fost descoperit de Mario Rizzetto în 1977 (*Fig. 3*), nu se poate replica singur și este dependent de prezența VHB. Are formă sferică cu diametrul de 31-39 nm, reprezintă o moleculă de ARN monocatenar circular, iar la exterior este învelită de o lipoproteină care constă din proteine de înveliș codate de genomul VHB. Sunt cunoscute 3 genotipuri de VHD. Genotipul 1 este divizat în

subtipurile 1a și 1b. HCVD cu genotip 1a are evoluție mai ușoară decât cea cu 1b.

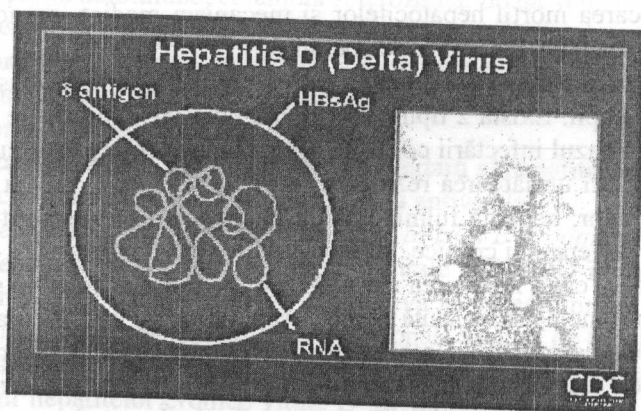


Fig. 3. Structura și histochimie VHD.

Distribuția geografică (Fig. 4) este neuniformă, deosebindu-se următoarele zone: a) de endemie redusă (2-10%): SUA, Europa de Vest, Australia, Japonia; b) endemie medie (10-19%): India, Asia Mijlocie, Turcia, Egipt, Spania; c) endemie înaltă (mai mare de 20%): țările Mării Mediterane, Europa de Est, Republica Moldova, Insulele Oceanului Pacific, America de Sud, Africa. Infecția cu VHD are o tendință de scădere.

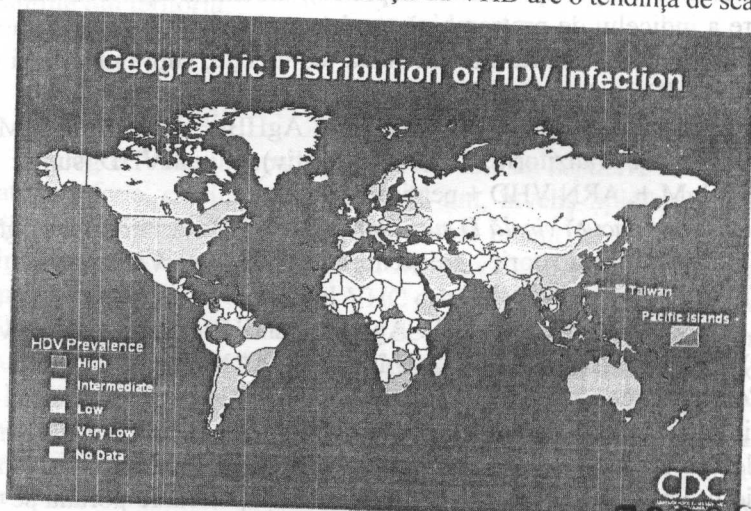


Fig. 4. Distribuția geografică a VHD.

723083

Patogeneza HCVD și evoluția naturală. Leziunile hepatice în infecția cronică cu VHD se caracterizează prin acțiune citopatică minimă cu provocarea morții hepatocitelor și mecanism mediat imunologic cu implicarea reacțiilor autoimune aberante.

Căile principale de infectare cu VHD la copii sunt aceleași ca și în HCVB la copii. Există 2 tipuri de infecție cu VHD: coinfectie și suprainfecție. În cazul infectării concomitente a unui copil sănătos cu VHB și VHD poate fi următoarea rezolvare: însănătoșire completă cu eliminarea virusurilor, hepatită fulminantă cu comă hepatică și sfârșit letal, cu dezvoltarea hepatitei cronice.

În cazul când infectarea cu VHD are loc la un pacient ce suferă de HCVB, survine hepatita acută virală D suprainfecție. În așa situație poate fi interpretarea greșită de recădere a HCVB. Numai examinarea suplimentară cu testarea markerilor specifici infecției acute și cronice cu VHD permite constatarea HVD ca suprainfecție. În cazul suprainfecției cu VHD cronicizarea infecției cu VHD are loc în 70-80% cu evoluție cirozantă timp de aproximativ 5-10 ani.

Manifestările clinice. Manifestările clinice ale HCVD la copii sunt caracteristice celor ca și în HCVB, fiind mult mai expresive. Nivelul ALAT și ASAT este sporit de 0-20 de ori față de valorile normale, poate fi crescută bilirubina, fosfataza alcalină, gama-glutamyltranspeptidaza (indicator al evoluției spre ciroză hepatică), albumina ușor scăzută, diminuare a indicelui de protrombină, proba cu timol crescută. Markerii serologici specifici pentru infecția acută, coinfectie, suprainfecție și cu VHD și HCVD sunt următorii:

1. *Hepatită acută virală D coinfectie:* AgHBs+, antiHBcor IgM+, AgHVD (în ser tranzitoriu, frecvent negativ) +, antiVHD sumar +, antiVHD IgM +, ARN VHD + persistent.

2. *Hepatita acută virală D suprainfecție:* AgHBs+, antiHBcor IgM, AgHVD (în ser tranzitoriu, frecvent negativ)+, antiVHD sumar +, AgHVD în ficat+, ARN VHD +.

3. *Hepatita cronică virală D:* AgHBs+, antiHBcor IgM-, AgHVD (în ser)-, antiVHD sumar +, AgHVD în ficat+, ARN VHD +.

Copilul diagnosticat cu HCVD se va supraveghea și monitoriza în condiții de ambulator (în perioada de remisie). În caz de prezență a recăderilor cu prezența semnelor clinice de intoxicație, de hepatosplenomegalie progresivă, de apariție a semnelor de hipertenzie portală se va interna în secția specializată de hepatologie pediatrică unde se va supune

examenului aprofundat pentru diagnostic diferențiat cu alte maladii hepatice (hepatita autoimună, colangita sclerozantă, boala Wilson, hepatita medicamentoasă, deficitul de alfa-antitripsină) tratament etiopatogenetic și monitorizare. În caz de constatare a hipertenziei portale se va administra tratamentul conform standardului medical pentru profilaxia hemoragiilor digestive superioare și inferioare.

Tratamentul HCVD. Tratamentul standard al hepatitei cronice virale D la copii include terapia de bază și cea antivirală:

A. *Terapia de bază este similară celei în HCVB la copii.*

B. *Terapia specifică* cu remedii antivirale în HCVD în fază nereplicativă nu se va efectua. În faza replicativă se va administra monoterapia cu unul din interferoane IFN convenționale în doze de 6-9-10 UI/m² de 3 ori/săptămână, pe o durată de 48 de săptămâni. Actualmente pentru tratamentul hepatitelor cronice virale D se propun alfa-2b IFN pegilate (PegIntron) în doze de 1,5 mcg/săptămână timp de 48 de săptămâni. În unele cazuri poate fi administrată terapia combinată cu Lamivudină conform dozelor indicate mai sus, iar doza PegIntronului poate fi modificată individual. Inițierea tratamentului antiviral cu interferoane la copii este rațional de a fi inițiat de specialiști pediatri-hepatologi experimentați, iar monitorizarea și dispensarizarea se va efectua de comun cu medicii pediatri-consultanți ai Centrelor de Sănătate, infecționiștii, medicii de familie din teritoriu.

Profilaxia HCVD la copii este similară celei cu HCVB.

Hepatita cronică virală C (HCVC)

Etiologie. Virusul hepatitei C (VHC) este un *hepacivirus* ARN monocatenar sferic, cu diametrul de 40-60 nm, înveliș lipidic ce aparține familiei *Flaviviridae* (Fig. 5). VHC a fost clonat în 1988 de către o echipă de cercetători în frunte cu M. Houghton și Choo din plasma cimpanzeilor infectați. Genomul VHC este reprezentat de un lanț ARN-pozitiv. Lungimea ARN -VHC este de 9,4 Kb (kilobaze) și cuprinde o regiune de 5-noncodantă (NCR), o singură structură deschisă de citire (ORF) de aproximativ 9000 de nucleotide și o regiune scurtă de 3-NTR. Extremitatea 5-noncodantă și cu cele 324 de baze nucleotidice ale ei intervin în replicarea VHC și în patogenia infecției cu VHC. Extremitatea opusă terminal 3-NTR este scurtă și conține proteine nonstructu-

rale (NS1, NS2, NS3, NS4A, NSAB, NS5A, NS5B) și genele corespunzătoare, codate pentru ARN-polimerază și ARN-dependență.

În hepatita cronică cu VHC ARN, VHC este detectat în mod constant. Replicarea VHC poate fi crescută și joacă un anumit rol în progresarea procesului infecțios. AntiHCV sunt pozitivi la acești pacienți timp de mulți ani.

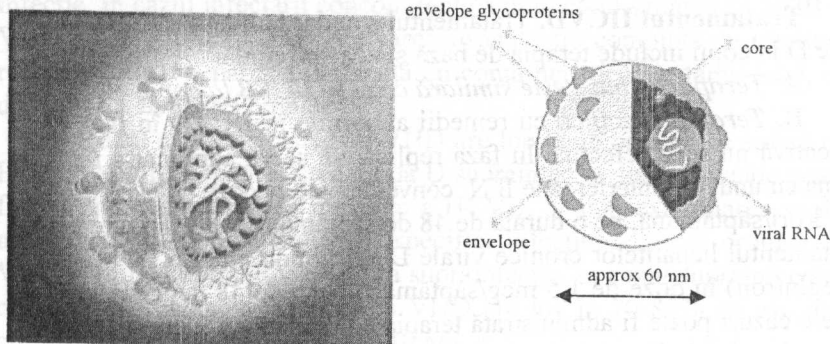


Fig. 5. Structura virusul hepatitei C.

Sunt cunoscute 6 genotipuri ale VHC și mai multe subtipuri. După P. Simmonds se deosebesc următoarele geno- și subtipuri: 1 a, 1 b, 1 c, 2 a, 2 b, 2 c, 3 a, 3 b, 4, 5, 6. Genotipul 1 este asociat cu o formă mai severă de hepatită și, în particular 1b, nu este receptiv la tratamentul antiviral ca genotipurile 2 și 3.

Distribuția geografică (Fig. 6) este neuniformă, deosebindu-se următoarele zone: a) de endemie redusă (<2%): Marea Britanie, țările scandinave, SUA, Europa de Vest, Australia, Canada, Republica Sud-Africană; b) endemie medie (2-5%): Europa de Est, Bazinul Mării Mediterane, Brazilia, Orientul Mijlociu, India, China; c) endemie înaltă (> 5%): Libya, Egipt.

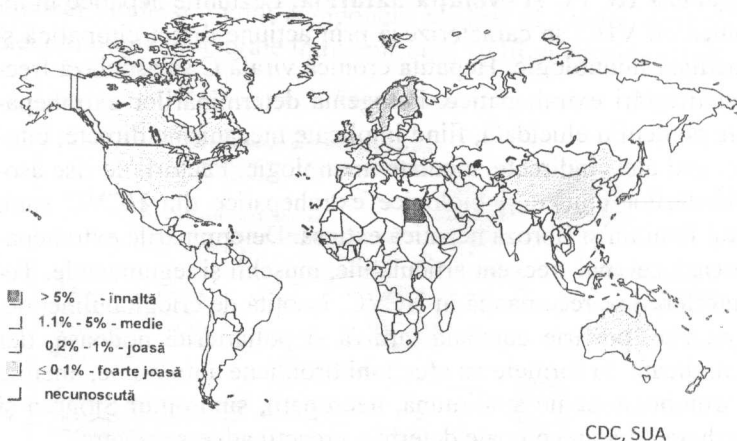


Fig. 6. Distribuția geografică a antiHCV printre donatori.

Distribuția geografică după genotipul VHC este următoarea (Fig. 7):

Europa de Vest, SUA – 1 a, 1 b, 1 c, 2 a, 2 b, 2 c, 3 a;

Europa de Sud și de Est (inclusiv Moldova) – 1b;

Japonia, Taiwan – 1 b, 2, 2 b;

Tailanda, Singapore, India de Est – 3;

Egipt, Orientul Mijlociu, Africa Centrală – 4;

Africa de Sud – 5;

Hong-Kong – 6 a.

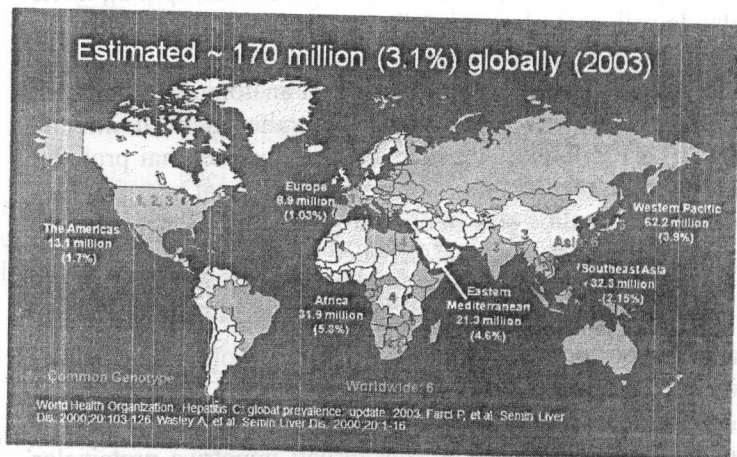


Fig. 7. Distribuția geografică după genotipul VHC.

Patogeneza HCVC și evoluția naturală. Leziunile hepatice în infecția cronică cu VHC se caracterizează prin acțiune direct citopatică și indirect mediată imunologic. Hepatita cronică virală C se asociază frecvent cu manifestări extrahepatice. Patogenia determinărilor extrahepatice nu este pe deplin elucidată, fiind implicate mecanisme directe, citopatice, dar, mai ales, indirecte, mediate imunologic. Factorii de risc asociați manifestărilor clinice și biologice extrahepatice din HCVC sunt: vârsta, sexul feminin și fibroza hepatică extinsă. Determinările extrahepatice interesează cel mai frecvent articulațiile, mușchii și tegumentele. Terapiile cu interferon se recomandă în HCVC, însoțită de crioglobulinemie, glomerulonefrite, porfirie cutanată tardivă și poliarterită nodoasă, dar este contraindicată în formele cu afecțiuni tiroidiene autoimune, anemie aplastică, trombocitopenie autoimună, neuropatii, sindromul Sjogren și în diabet zaharat, deoarece poate determina reacții adverse severe.

În cursul infecției cu virusul hepatitic C, numai unele leziuni extrahepatice sunt provocate de virus, o altă parte fiind rezultatul tulburărilor fiziopatologice din hepatita cronică, iar altele sunt determinate de asocieri morbide (HIV, VHB etc.), fără legatură cu VHC. Precizarea mecanismului de acțiune are un rol deosebit în stabilirea strategiei terapeutice și în evaluarea prognosticului (Fig. 8).

VHC are o serie de particularități: prezintă o mare variabilitate genomică în zona învelișului, care permite elucidarea răspunsului imun; de asemenea, VHC se localizează și se replică în teritorii extrahepatice, unele cunoscute (mononucleare periferice, maduvă osoasă, splină), altele suspectate (glande salivare), determinările extrahepatice fiind responsabile de recăderile din infecția cu VHC.

Numeroase studii clinice, epidemiologice și anatomopatologice au atras atenția asupra asocierii manifestărilor extrahepatice cu infecția cronică cu VHC. Leziunile extrahepatice sunt produse cel mai probabil prin mecanism indirect, mediat imunologic, fapt confirmat prin frecvența crescută a autoanticorpilor și a unor boli autoimune la pacienții cu HCVC, comparativ cu cei cu afecțiuni hepatice de altă etiologie.

Dintre markerii imuni evidențiați în HCVC cei mai importanți sunt anticorpii anti-LKM₁ și anti-GOR. Prezența anticorpilor anti-LKM₁ s-ar putea explica printr-o similitudine structurală între proteinele capsidei virale și antigenul citocromului P450IID6, față de care apar anticorpi anti-LKM₁, reflectând o reactivitate încrucișată între genomul viral și antigenul gazdei. Anticorpii anti-GOR sunt dirijați împotriva proteinelor

capsidei virale și a unui component nuclear al gazdei, probabil datorită unei omologii structurale între epitropul GOR și capsida virală.

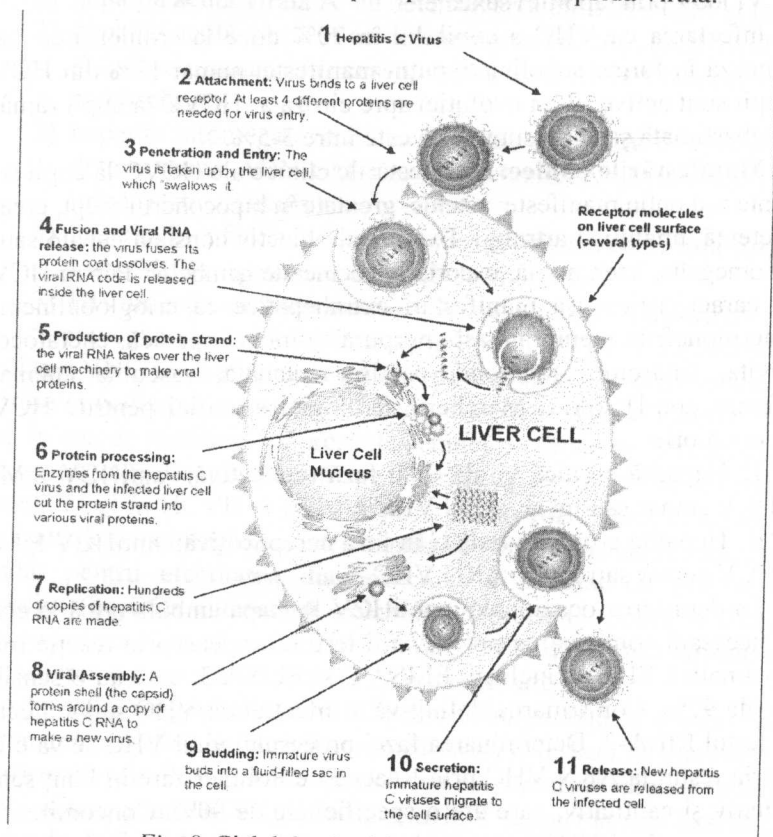


Fig. 8. Ciclul de viață și reproducere al VHC.

Existența unei legături între VHC și imunitate este susținută și de asocierea infecției VHC cu numeroase afecțiuni cu caracter autoimun: crioglobulinemie mixtă, sindrom Sjogren, tiroidită Hashimoto, glomerulonefrită membrano-proliferativă, hepatită autoimună.

Infectarea copiilor cu VHC este posibilă pe următoarele căi:

I loc – transfuzii de sânge/produse sanguine contaminate cu VHC;
 II loc – vertical (mamă-făt);

III loc – reutilizare de seringi și ace nesterile (injecții i/m, i/v), manopere stomatologice, chirurgicale, cu instrumentariu medical nesterilizat de către utilizatorii de droguri;

IV loc – habitual prin microleziuni muco-cutanate (pîrsing, tatuaj, schimb de cercei);

VI loc – prin raporturi sexuale.

Infecțarea cu VHC a copilului în 70% duce la cronicizare, care evoluează în forme subclinice, puțin manifeste, numai 10% din HCVC la copii sunt active. Rata evoluției spre ciroză a HCVC la copii rămâne a fi subestimată și se presupune că este între 3-5%.

Manifestările clinice. Manifestările clinice ale HCVC la copii sunt absente sau puțin manifeste: astenie, greutate în hipocondrul drept, greață, inapetență, mialgii și artralgii. Examenul obiectiv constată hepato sau și splenomegalie, icter, ascită, excoriații, edeme ale gambelor. Pentru HCVC sunt caracteristice așa manifestări extrahepatice ca crioglobulinemia, glomerulonefrita membranoasă, purpura trombocitopenică, cheratoconjunctivită, sindromul Raynaud, porfiriea cutanată, vasculita cutanată, limfomul non-Hodjkin. Marcherii serologice specifice pentru HCVC sunt următorii:

1. Hepatită cronică virală C în fază replicativă: antiHCV IgM -, antiHCV sumar sau IgG+, ARN VHC+.

2. Hepatită cronică virală C în fază nereplicativă: antiHCV IgM -, antiHCV sumar sau IgG+, ARN VHC-.

La depistarea ocazională a antiHCV la etapa ambulatorică la copii este necesară confirmarea pozitivității testului repetat prin reacție imunoenzimatică ELISA, inclusiv ELISA-2 și ELISA-3, care au o sensibilitate de 97%. Confirmarea definitivă a infecției cu VHC se va efectua prin testul RIBA-2. Determinarea fazei procesului viral VHC se va efectua prin testul la ARN VHC prin Reacția de Polimerizare în Lanț semicantitativ și cantitativ, care are o specificitate de 90%. Concomitent se va testa genotipul VHC cu scopul prognozării duratei de tratament și a răspunsului la terapia antivirală.

Biopsia hepatică și evaluarea histologică cu determinarea gradului de fibroză hepatică este standardul de aur în confirmarea diagnosticului și prognozarea evoluției infecției cronice cu VHC. Cu toate acestea nu este considerată obligatorie biopsia hepatică pentru inițierea tratamentului antiviral. Tabloul histologic al HCVC se caracterizează prin: necroză a hepatocitelor, distrofie grăsoasă, heterogenitate hepatocitară, corpusculi acidofili, foliculi limfoizi în tracturile portale și intralobular, țesut conjunctiv activ și șiraguri de limfocite și macrofage de-a lungul sinusoidelor, afectarea canaliculelor biliare, proliferarea și scleroza lor.

Diagnosticul diferențiat se va efectua cu următoarele maladii ce au manifestări hepatice și clinico-paraclinice asemănătoare așa ca:

- 1) hepatita acută virală A cu determinarea antiHAV IgM și IgG;
- 2) hepatita acută virală B cu determinarea HBsAg, antiHBcor IgM și IgG sau sumar, la necesitate se va testa ADN VHB calitativ și cantitativ;
- 3) hepatita citomegalovirală cu testarea la antiCMV IgM și IgG, determinarea ADN CMV în sânge (calitativ și cantitativ) și în urină (testul calitativ);
- 4) hepatita în infecția mononucleozică provocată de virusul Epstein-Barr (VEB) cu testarea antiVEB IgM și IgG;
- 5) HIV infecția cu determinarea prin metode ELISA a antiHIV IgG.

Supravegherea și monitorizarea copiilor cu HCVC în remisiune fără replicare VHC se va efectua în condiții de ambulator de către medicul de familie și pediatrul-consultant al Centrului Medicilor de Familie teritorial. În caz de recădere, cu prezența semnelor clinice de intoxicație, hepatosplenomegalie progresivă, de apariție a semnelor de hipertenzie portală ca și în HCVB și HCVD, pacienții se vor interna în secția specializată de hepatologie pediatrică unde se vor supune examenului aprofundat pentru efectuarea diagnosticului diferențiat cu alte maladii hepatice (hepatita autoimună, colangita sclerozantă, boala Wilson, hemocromatoza, hepatita medicamentoasă, deficitul de alfa-antitripsină), cu inițierea tratamentului antiviral și monitorizare lui.

Infecția congenitală cu VHC poate fi suspectată la copilul născut din mamă ce suferă de hepatita cronică virală C în fază de viremie VHC confirmată prin PCR până la sarcină sau pe parcursul sarcinii date. Prezența numai a antiHCV IgG sau a antiHCV sumari la nou-născut și pe perioada de 9-15 luni după naștere nu permite constatarea hepatitei virale C congenitale la copil. În astfel de cazuri este necesară testarea repetată timp de 1-2 luni a copilului prin antiHCV IgM și IgG, ARN VHC semicantitativ sau cantitativ, supravegherea clinico-paraclinică a copilului, testarea repetată la antiHCV IgG și ARN VHC la fiecare 6 luni până la atingerea vârstei de 2 ani, când pot fi implicate toate metodele de confirmare definitivă a diagnosticului.

Conform protocolului internațional, în caz de infectare cu VHC a copilului nou-născut, până la vârsta de 3 ani tratamentul antiviral cu INF este contraindicat. Tratamentul copiilor cu HCVC până la vârsta de 3 ani va include administrarea remediilor simptomatice și a hepatoprotectoarelor.

Clearance-ul spontan este observat doar în 30% dintre cazuri cu persistența antiHCV IgG și lipsa ARN VHC.

Tratamentul HCVC. Tratamentul etio-patogenetic al hepatitei cronice virale C la copii include terapia de bază și cea antivirală cu alfa 2a IFN sau alfa 2b INF convenționale sau pegilate combinate cu Ribavirină pe o durată dependentă de genotipul VHC.

A. Terapia de bază este similară celei în HCVB și HCVD la copii. La prezența sindromului de colestază se vor administra remediile acidului ursodezoxicolic. Concomitent cu terapia de bază poate fi recomandată administrarea remediului autohton cu efect antiviral și imunomodulator nespecific **Pacovirina** în doze de 50-100 mg x 2 ori/zi după mesele de bază timp de 3, 6 sau 12 luni în dependență de activitatea procesului viral.

B. Terapia specifică antivirală în fază nereplicativă a HCVC nu se recomandă. Actualmente există studii științifice care confirmă necesitatea tratamentului combinat antiviral cu INF și Ribavirină în cazul prezenței viremiei VHC și ALAT, și ASAT la limita normei. Scopul principal al terapiei antivirale este diminuarea viremiei și a riscului de progresare spre ciroză hepatică și cancer hepatocelular.

Tratamentul antiviral cu interferoane (monoterapie) sau în combinație cu Ribavirină în HCVC la copii a fost aprobat pentru prima dată în 2004. Anual schemele de tratament și protocoalele de tratament au fost revizuite și publicate în revistele de specialitate de către Asociația Americană de Studii a Bolilor Ficatului, (*American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD*), Protocoalele Clinice „*Guidelines for children, 2004*”, „*Guidelines However, 2006, 2007, 2008, 2010, 2011, 2012*”; Societatea Americană de Gastroenterologie (*American Gastroenterological Association*), „*Medical Position Stateman on the Management of Hepatitis C for children*”, din 2006.

Criterii de eligibilitate pentru tratamentul antiviral la copii: vârsta mai mare de 3 ani, ARN VHC detectabil mai sus de 50 UI/ml, ALAT și ASAT majorate sau în limita normei, prezența fibrozei hepatice, ciroză hepatică virală C compensată.

Contraindicații la terapia antivirală: Hb mai jos de 110 g/l, leucopenie sub 1500/mm³, trombocitopenie sub 75000/mm³, hipersensibilitate la interferoane, stări de depresie sau maladii psihice necontrolate, reacții alergice în antecedentă, dereglări de coagulare, cardiomiopatii, endocardite, colestază severă, maladii autoimune și ciroză decompensată.

Tartamentul combinat cu antivirale în HCVC se va efectua la copiii în vârstă mai mare de 3 ani, în lipsa contraindicațiilor, la prezența ARN VHC, a fibrozei hepatice determinată prin metoda elastografiei, a activității histologice cu utilizarea următoarelor remedii:

I. Interferon alfa convențional (interferon alfa 2a – Roferon, Roche; interferon standard alfa 2b – Intron A) în doze de 3–6 UI/m² sau interferon alfa 2b pegilat (PegIntron) în doze de 1,5 mcg/kg/săptămână pe o durată dependentă de genotipul VHC. În HCVC cu genotip 2 și 3 durata tratamentului va fi de 24 de săptămâni, iar cu genotipul 1 și 4–48 de săptămâni.

II. Analogi nucleozidici: Ribavirină (Copegus, Rebetol), în doze de 15 mg/kg/zi 24–48 de săptămâni în combinație cu interferoanele.

La 12, 24, 48 de săptămâni se va determina ARN VHC cantitativ pentru stabilirea eficacității tratamentului antiviral efectuat. Conform recomandărilor EASL, nedetectarea ARN VHC și normalizarea ALAT peste 4 săptămâni de tratament antiviral este considerată un predictor al răspunsului virusologic rapid; negativarea ARN VHC peste 12 săptămâni – un răspuns virusologic timpuriu, iar nedetectarea ARN VHC peste 24 de săptămâni – un răspuns virusologic așteptat și susținut. Dacă peste 12 săptămâni de tratament nu se constată diminuarea cu 2 log/copii/ml a nivelului viremiei VHC, terapia se consideră non-respondentă și se recomandă de a fi anulată (*American Gastroenterological Association's Medical Position Stateman on the Management of Hepatitis C for children, 2006; European Association for the Study of the Liver – EASL; Asian Pacific Association for the Study of the Liver –APASL*”).

În unele cazuri la copii poate fi aplicată monoterapia cu IFN pegilate timp de 12 luni. Administrarea tratamentului antiviral, monitorizarea, precum și dispensarizarea copiilor cu HCVC se va efectua de către specialiști pediatrii-hepatologi experimentați, iar monitorizarea pacientului pe perioada tratamentului și după anularea lui se va efectua de comun cu medicii pediatri-consultanți, infecționiști, medicii de familie din teritoriu.

Profilaxia HCVC la copii se efectuează prin aplicarea măsurilor nespecifice descrise în HCVB. Profilaxia specifică nu poate fi aplicată, deoarece la momentul actual lipsește vaccinul antiHCV.

Complicațiile posibile în HCVC:

1. Insuficiența acută hepatocelulară (rar);
2. Ciroza hepatică ca rezultat al hipertenziei portale;
3. Cancer hepatocelular;
4. Manifestări extrahepatice (porfirie cutanată, dermatită, sindromul Sjögren, cheratită ulcerativă, crioglobulinemie II, glomerulonefrită membranoproliferativă, limfom Non-Hodgkin).

Prognosticul depinde de conveșuirea organismului – gazdă cu VHC și evoluția în timp a maladiei. O parte dintre pacienții cu HCVC rămân asimptomatici o perioadă îndelungată. În cazul dezvoltării insuficienței hepatocelulare și a cancerului hepatocelular prognosticul este rezervat.

Teste de autocontrol

1. CM. Marcherii principale ce semnifică faza de replicare a VHB sunt:
 - A. anticorpi antinucleari ANA;
 - B. antiHBs;
 - C. AgHBe;
 - D. AND VHB;
 - E. antiVHD IgM.
2. CS. Marcherii imuno-serologici caracteristici pentru hepatita virală acută A sunt:
 - A. antiHBcor IgM;
 - B. antiHBs;
 - C. AgHBe;
 - D. antiHAV IgM;
 - E. antiHAV IgG.
3. CM. În tratamentul etiopatogenetic al hepatitei cronice virale B replicative la copii se vor administra următoarele remedii:
 - A. coleretice;
 - B. roferon;
 - C. prednizolon;
 - D. pegintron;
 - E. citostatice.
4. CM. Care sunt semnele caracteristice sindromului de coleastă în hepatita cronică virală C la copii?
 - A. icter cutanat și al mucoaselor;
 - B. hiperbilirubinemie directă;
 - C. hiper – ALAT, ASAT;
 - D. hiperbilirubinemie indirectă;
 - E. hipergama-glutamyltranspeptidaza.
5. CS. Semne caracteristice pentru viremie în hepatita cronică virală C la copii sunt:
 - A. antiVHC IgM+;
 - B. hiperbilirubinemie;
 - C. Leucocitoza;
 - D. ALAT și ASAT majorate;
 - E. ARN VHC 690 000 UI/ml.
6. CM. Criteriile diagnostice în hepatita virală D suprainfecție:
 - A. hepatosplenomegalie;
 - B. AgHBs+;
 - C. antiVHD IgM;

- D. antiHVD IgG;
E. ARN VHD +.
7. CM. Selectați grupa de sănătate în hepatita cronică virală D la copii cu activitate severă, în fază de replicare VHD și durata de evidență dispensarică:
- A. gradul II;
B. gradul III;
C. gradul V;
D. supraveghere 5 ani;
E. supraveghere pe viață.
8. CS. Care este durata de tratament antiviral în HCVB la copii?
- A. 24 săptămâni;
B. 48 săptămâni;
C. 12 săptămâni;
D. 4 săptămâni;
E. până la ameliorarea ALAT și ASAT.
9. CS. Care este durata tratamentului antiviral în HCVC?
- A. 24 săptămâni;
B. 48 săptămâni;
C. 12 săptămâni;
D. 4 săptămâni;
E. până la ameliorarea ALAT și ASAT.
10. CM. Care este frecvența testării ARN VHC în HVC cronică fără activitate biochimică după anularea terapiei antivirale?
- A. o dată pe an;
B. la 6 și 12 luni timp de 3 ani;
C. la fiecare 3, 6, 9, 12 luni;
D. nu se va testa;
E. lunar.

Răspunsuri corecte

- | | |
|-------------|-------------|
| 1. C, D; | 6. B, C, E; |
| 2. D; | 7. B, E; |
| 3. B, D; | 8. A; |
| 4. A, B, E; | 9. B; |
| 5. E; | 10. B. |

Bibliografie

1. Moraru E. *Hepatia cronică la copil*. Iași, 1999, p. 511.
2. Dumbrava V-T. *Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național*. Chișinău, 2005, p. 334 .
3. Babiuc C., Dumbrava V-T. *Medicina internă*. Vol.II. Gastroenterologie. Hepatologie. Reumatologie. Chishinău, 2007, p. 640.
4. Pântea V., Spânu C., Cojuhari L., Cebotarescu V. *Hepatita virală C acută. Particularități clinice, epidemiologice, imunologice și de tratament la persoanele de vârstă tânără și medie*. Chișinău, 2009, p. 108.
5. С. А. Крамарев, И. В. Шпак, Л. А. Большакова. *Современные возможности лечения хронических гепатитов у детей*. Журнал „Здоровье ребенка”, 4 (7), 2007.
6. Guidelines However. *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*, 2007.
7. American Gastroenterological Association „*Medical Position Stateman on the Management of Hepatitis C for children*”, 2006.
8. *Guidelines for children. American Association for Study of Liver Deseases (AASLD)*, 2004.
9. *Résolution l'Assemblée mondiale de la Santé a préconisant la vaccination contre l'hépatite B dans le monde entier*. 1992.
10. Wirth S., Ribes-Koninckx C., Calzado M., Bortolotti F., et al. *High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin*. EASL, Journal of hepatology, 2010, v.52, p. 501-507.
11. Bortolotti F., Iorio R., Nebbis G., et al. *Interferon tretement in children with cchronic C: long-lasting remission in responders, and risk for disease progression in non-responders*. Digest. Liver Dis., 2005, v. 37, p. 336-341.
12. Gonzalez-Perlta P-P., Kelly D-A., Haber B., et al. *Interferon alfa-2b in combintion with ribavirin for the tretement of chronic hepatitis C in children: efficacy, safety, and pharmacokinetics*. Hepatology, 2005, v. 42, p. 1010-1018.
13. Ge D., Fellay J., Tompson A-J., et al. *Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C tretement-induced viral clearance*. Nature, 2009, v. 461, p. 399-401.
14. Jara P., Hierro L., De la Vega A. et al. *Efficacy and safety of PEG-IFN-a-2b and children and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C*. *Pediatr.Infect.Dis. J.*, 2008. v.27, p. 142-148.
15. Gerner P., Wirth S., Wintermeyer P., et al. *Prevalance of hepatitis C virus infection in children admitted to an urban hospital*. *J. Infect*, 2006, v. 52, p. 305-308.
16. Wu T. C., Chang W. L., Dai C. Y., et al. *Hepatitis C virus infection among children in aboriginal areas in Taiwan*. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2008, v. 102, p. 359-360.

17. Guido M., Bortolotti F., Leandro G., et al. *Fibrosis in chronic hepatitis C acquired in infancy: is it only a matter of time?* Am J Gastroenterol, 2003, v. 98, p. 660-663.
18. Jhaveri R., Grant W., Kauf T.L., Mc Hutchison J. *The burden of hepatitis C virus infection in children: estimated direct medical cost over a 10-years period.* J Pediatr, 2006, v. 148, p. 353-358.
19. Sulkowski M., Lawitz E., Shiffman M. L., Muir A. J., Galler G., McCone J., et al. *Final results of the IDEAL (individualized dosing efficacy versus flat dosing to assess optimal pegylated interferon therapy) phase IIIb study [oral presentation].* In: Presented at: 43rd annual meeting of the european association for the study of the liver: April 23-27, 2008: Milan, Italy.
20. Kelly D., Haber B., Gonzalez-Peralta R. P., Murray K. F., Jonas M. M., Molleston J. P., et al. *Sustained virologic response to interferon alpha-2b plus ribavirin predicts long-term clearance of HCV in pediatric patients at 5-year follow-up 2008 [oral presentation].* In: Presented at: 43rd annual meeting of the european association for the study of the liver. April 23-27, 2008; Milan, Italy.
21. Data on File. (Shering-Plough study PO 1906. Document ID 3263491 Final report. *Long-term follow-up in a SPRI clinical trial for the treatment of chronic hepatitis C.* N. J. Kenilworth: Shering-Plough Corporation, february, 28, 2008.
22. McMahon B. J. *The natural history of chronic hepatitis B virus infection.* Hepatology, 2009, v. 49, p. 45-55.
23. Hoofnagle J. H., Doo E., Liang T. J., et al. *Management of hepatitis B summary of a clinical research workshop.* Hepatology, 2007, v. 45, p. 1056-1075.
24. Simonetti J., Bulkow L., McMahon B. J. et al. *Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus.* Hepatology 2010. v. 51, p. 1531-1537.
25. Liu J., Yang H-L., Lee M-H., et al. *Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance: a community-based follow-up study.* Gastroenterology, 2010. Nr. 139, p. 474-482.
26. Иноятова Ф. И., Валиева Н. К., Иногамова Г. З., Абдуддаева Ф. Г., Ахмедова А. Х., Аблумаажилова Ш. У. *Эффективность применения комбинированной терапии у больных хроническим микст гепатитом В, D и С.* Дальневосточный Государственный Медицинский Университет, Хабаровск. Детские инфекции, 2009. N. 4, с. 45-48.
27. FDA News Release. *FDA Approves Rapid Test for Antibodies to Hepatitis C Virus.* June 25, 2010.