

INFECȚIA OCULTĂ HEPATICĂ VIRALĂ B LA COPII: PROBLEME IMPORTANTE DE SĂNĂTATE PUBLICĂ

Svetlana LIUBARSCAIA ^{1,2}, Tatiana RABA ²

¹Spitalul Clinic Municipal pentru Copii

Valentin Ignatenco,

²Departamentul Pediatrie, IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4\(97\).08](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).08)

Rezumat

Introducere. Infecția ocultă cu virusul hepatitei B (VHB) are importanță clinică și este o etapă deosebită în procesul infecțios viral. În această fază, replicarea ADN-ului viral, detectabil sau nedetectabil în ser, dar prezent în ficat, chiar și la cei testați negativ pentru AgHBs, este diminuată. **Materiale și metode.** A fost analizată baza de date a Pub Med referitor la tema infecției oculte VHB în perioada ianuarie 2013 - aprilie 2023 cu selectarea publicațiilor referitoare la această infecție la copii. **Rezultate.** Din cele 914 surse identificate, numai 111 abordau aspecte legate de infecția ocultă VHB la copii. În această fază particulară, ADN-ul circular închis covalent (cccADN) reprezintă o rată scăzută de replicare. A fost demonstrat că mecanismele care suprimă activitatea de replicare a VHB sunt legate de controlul imun al gazdei și de factorii epigenetici. La adulți prevalența infecției oculte VHB variază semnificativ în funcție de regiunea geografică și depinde de factorii de risc pentru infecțiile parenterale, precum și de sensibilitatea testelor utilizate pentru decelarea AgHBs și ADN-ului VHB. În ceea ce privește copiii, infecția ocultă VHB este insuficient studiată, cu o prevalență estimată între 20-54%. VHB poate fi transmis parenteral, prin transfuzie de sânge, habitual sau prin transplant de ficat. Această infecție poate duce la dezvoltarea hepatitei acute; reactivarea în cazul imunosupresiei, accelerarea progresiei hepatitei cronice spre ciroză și favorizarea dezvoltării de afecțiuni maligne. **Concluzii.** Infecția ocultă VHB la copii reprezintă o formă clinică a infecției cronice cu VHB, caracterizată printr-o prevalență variabilă la nivel global. Markerul diagnostic important este anti-HBcor sumar, iar testarea acestuia în cazul hepatitelor de etiologie necunoscută la copii ar putea permite identificarea infecției cronice cu VHB.

Cuvinte-cheie: AgHBs; infecție oculta VHB, cccADN

Summary

Occult hepatic B viral infection in children: important public health issues

Introduction. Occult hepatitis B virus infection (OBI) is of important clinical significance and represents a specific phase of the viral infectious process in which HBsAg-negative individuals have reduced viral DNA replication, detectable or undetectable in serum but present in the liver. **Materials and methods.** A review of the Pub Med database on occult HBV infection from January 2013 to April 2023 was performed, selecting publications pertaining to children. **Results.** Of the 914 identified articles, 111 publications met the selection criteria of "occult HBV infection in children". In this phase, covalently closed circular DNA (cccADN) is in a low replication state. Mechanisms of suppression of HBV replication activity have

been shown to be related to host immune control and epigenetic factors. The prevalence of occult HBV infection in adults varies widely in different geographic regions and depends on risk factors for parenteral infections and the sensitivity of tests used to detect HBsAg and HBV DNA. Occult HBV infection in children is a poorly understood problem, with a prevalence of 20-54%. HBV can be transmitted parenterally, by blood transfusion, habitual transmission, or liver transplantation, causing acute hepatitis, reactivating with immunosuppression, accelerating the progression of chronic hepatitis to cirrhosis, and contributing to malignancy. **Conclusions.** Occult HBV infection in children is one of the clinical forms of chronic HBV infection with varying overall prevalence. Anti-HBcor is an important diagnostic marker, and their testing for hepatitis of unknown etiology in children will detect chronic HBV infection.

Keywords: HBsAg; occult HBV infection, cccADN

Резюме

Оккультная печеночная вирусная инфекция у детей: важные вопросы общественного здравоохранения

Введение. Оккультная HBV – инфекция (ОВИ) имеет важное клиническое значение и представляет собой особую фазу вирусного инфекционного процесса, при которой у HBsAg-негативных лиц снижается репликация вирусной ДНК, выявляемая или не выявляемая в сыворотке крови, но присутствующая в печени. **Материалы и методы.** Проведен обзор базы данных Pub Med по теме оккультной HBV-инфекции с января 2013 г. по апрель 2023 г. с отбором публикаций, относящихся к детям. **Результаты.** Из общего числа 914 идентифицированных источников, 111 публикаций соответствовали критериям отбора «оккультная HBV – инфекция у детей». В этой фазе ковалентно замкнутая циркулярная ДНК (cccADN) находится в состоянии низкой репликации. Механизмы подавления репликационной активности HBV, как было показано, связаны с иммунным контролем хозяина и эпигенетическими факторами. Распространенность скрытой HBV-инфекции у взрослых сильно различается в зависимости от географических регионов и зависит от факторов риска парентеральных инфекций и чувствительности тестов, используемых для выявления HBsAg и ДНК ВГВ. Оккультная HBV-инфекция у детей остается малоизученной проблемой, ее распространенность составляет 20-54%. HBV может передаваться парентерально, через переливание крови, привычным путем, а также в результате трансплантации печени, вызывая острые

гепатиты, реактивацию в условиях иммуносупрессии, ускорение прогрессирования хронического гепатита до цирроза, предрасполагая к развитию злокачественных новообразований. **Выводы.** Окультная HBV-инфекция у детей представляет собой одну из клинических форм хронической HBV-инфекции с различной общей распространенностью. Важным диагностическим маркером является анти-HBcor. Исследование данных маркеров у детей с гепатитами неясной этиологии может способствовать выявлению хронической HBV-инфекции.

Ключевые слова: HBsAg; окультная HBV-инфекция, cccADN

Introducere

Infecția ocultă cu VHB (IOVHB) este o fază specifică a procesului infecțios viral, la persoanele cu AgHBs negativ și ADN VHB în sânge detectabil în concentrații minimale sau nedetectabil, în care acesta persistă în celulele hepatice în formă de cccADN (circular închis covalent). În această fază, cccADN prezintă capacitate minimă de replicare în ficat. Cercetările științifice privind mecanismul patogenetic al procesului viral indus de VHB și suprimarea replicării lui au demonstrat dependența acestuia de factorii imuni ai gazdei și cei epidemiologico-genetici ai virusului, care poate induce mutații la nivelul genei pre-S sau S [1, 2, 3, 4]. Aceste mutații genomice virale induc sinteza AgHBs modificat care nu poate fi detectat prin metode sensibile comerciale existente la momentul actual, în timp ce ADN VHB la aceste persoane poate fi prezent în concentrații foarte mari în sânge, similar cu pacienții cu AgHBs pozitiv și viremie. ADN VHB se poate, de asemenea, integra în genomul uman, însă în acest caz nu poate fi produsă o replicare virală, iar diagnosticul de IOVHB se va stabili în baza prezenței persistenței componentei de replicare. Studiile științifice demonstrează că infectarea cu VHB realizată la om poate persista toată viața, chiar și în cazul suprimării procesului viral, iar absența AgHBs la persoanele cu IOVHB în prezența cccADN VHB este considerată ca suprimare a replicării virale în rezultatul interacțiunii factorilor imuni ai gazdei și a celor epigenetici ai virusului.

Este cunoscut că infecția cu VHB poate evolua în trei forme clinice: hepatită acută virală B (HVB icterică sau anicterică), hepatită cronică virală B (HCVB) cu persistență simptomatologiei clinice și AgHBs, precum și prezența îndelungată a AgHBs în sânge în absența manifestărilor clinice și paraclinice specifice hepatitei. VHB poate fi transmis în timpul diverselor manopere parenterale prin instrumente medicale sterilizate necorespunzător, prin transfuzii de sânge sau transplant de ficat. Virusul poate reacționa în situații de imunosupresie, inducând hepatita fulminantă, poate accelera progresarea spre ciroză

a formelor cronice de hepatită virală B sau dezvoltarea hepatocarcinomului [1, 2]. Prima relatare a unei infectări posttransfuzionale cu VHB a fost publicată în 1978, la un recipient care a primit sânge pozitiv la anti-HB cor sumar în lipsa AgHBs și anti-HBs [4]. Semnificația științifică și importanța practică a acestei teme a fost confirmată în anul 1999, și mai târziu, în 2008 și 2018, în Taormine (Italia), când a fost publicat un articol în revista „New England Journal of Medicine”, în care a fost demonstrată prezența genomului viral B în biopsiile hepatice prelevate la persoanele cu HCVC și negative la AgHBs [5]. Gradul de răspândire a IOVHB a fost constatat în 20% din cazuri la pacienții de profil gastroenterologic cu maladii cronice hepatice de etiologie necunoscută [4]. Castillo I. și coautorii, în 2007, au decelat ADN VHB și ARN VHC în țesutul hepatic la 76 de pacienți testați negativ la AgHBs care prezentau sindromul de citoliză, aceștia fiind supravegheați timp de 2 ani [4, 5]. În 22% din cazuri, la acești pacienți autorii au confirmat IOVHB, în 46% - infecția cronică cu CHV, în 32% - coinfecția ocultă cu VHB și VHC, dintre care în 54% dintre cazuri s-au detectat simultan AND VHB și ARN VHC în țesutul hepatic [4, 5]. IOVHB se clasifică în două forme evolutive: seropozitivă (anti-HBcor sumar + și/sau anti-HBs), întâlnită în 80% din cazuri și seronegativă (anti-HBcor sumar negativ și anti-HBs negativi), unicul marker fiind prezența ADN VHB doar în țesutul hepatic [3, 4, 5].

Cercetările științifice din ultimii ani au demonstrat că ADN VHB poate fi determinat în sângele celor infectați cronic chiar și în cantități foarte mici sau în țesutul hepatic la cei care prezintă test negativ pentru AgHBs. Acest fenomen a fost denumit infecție latentă (ocultă) a HVB [1, 2, 3, 4]. În această fază specifică a infecției cronice virale B, când replicarea activă este minimă, iar cccADN este detectabil doar la nivel de țesut hepatic, în sânge sau plasmă ADN VHB nu poate fi detectat sau acesta se găsește într-un diapazon minimal de viremie sub 200 UI/ml [4, 5]. Răspândirea infecției cu VHB, evaluată prin determinarea ADN VHB în sânge, variază în funcție de regiunile geografice și depinde de sensibilitatea testelor diagnostice utilizate, precum și de studiile populaționale efectuate.

Scopul cercetării a fost identificarea și sistematizarea rezultatelor științifice obținute de cercetători în domeniul infecției oculte virale B la copii, cu accent pe cele mai recente studii și surse bibliografice. Acest demers are drept scop justificarea importanței problemei pentru sănătatea publică.

Materiale și metode. Pentru realizarea scopului cercetării, s-a efectuat o căutare în baza de date PubMed, cu selectarea lucrărilor publicate în perioada între ianuarie 2013 și aprilie 2023. Baza

de date PubMed a fost accesată ultima dată pe 7 iulie 2023. În căutările efectuate, au fost utilizate următoarele cuvinte-cheie și termeni: (1) „Infecție ocultă cu VHB”; (2) „Infecția oculta cu VHB la copii”; (3) „Prevalența infecției oculte cu VHB la copii”; (4) „Diagnostic” și (5) „Management”. Au fost incluse atât articole originale, cât și rezumate ale conferinței, precum și orice proiect de studiu care aborda problema infecției oculte cu VHB la adulți și copii, în special la cei cu test negativ pentru AgHBs, dar pozitivi pentru ADN VHB (adică, persoane cu infecție ocultă cu VHB). Din totalul de 914 de lucrări identificate fără ca acestea să fie dublate, 111 (12%) au fost selectate cu referire specifică la copii și adolescenți (figura 1). Dintre acestea, doar 18 articole au îndeplinit criteriul „Infecția ocultă cu VHB la copii”, incluzând meta-analize și revizuri sistematice. 267 de lucrări au fost excluse din analiză din considerente de irelevanță sau nepotrivire cu criteriile menționate mai sus. Rezultatele studiilor științifice sunt organizate în diferite paragrafe, conținând atât o scurtă introducere la tema subiectului abordat cu referințe derivate din dovezile de sprijin utilizate în baza ghidurilor și ale altor lucrări relevante.

rândul copiilor până la 1,3% [8]. O importanță majoră din punct de vedere epidemiologic și clinică a infecției cu VHB, o reprezintă formele particulare latente (oculte) ale infecției cronice virale. Până nu demult se considera că markerul de screening al infecției acute și cronice cu VHB este AgHBs, iar absența acestuia la pacienții infectați cronic poate fi asociată cu finalizarea fazei de replicare a VHB și instalarea remisiei spontane sau a celei induse medicamentos [9]. Însă, cercetările științifice din ultimii ani în acest domeniu au constatat că ADN VHB în titru mici continuă să fie decelat în sânge și în țesutul hepatic al celor infectați cronic, chiar și după negativarea AgHBs în sânge ca urmare a terapiei antivirale eficiente sau a vindecării spontane după HVB acută [7, 10, 11]. Prima semnalare despre conceptul de infecție ocultă cu VHB a apărut în 1978 [9, 12], însă acest subiect a devenit unul de interes științific relevant abia în 1999, odată cu publicarea unui studiu important în revista *New England Journal of Medicine* [11]. Acest studiu a demonstrat prezența genomilor VHB în probele de biopsie hepatică prelevate de la pacienți AgHBs negativi cu boală hepatică cronică. Aceste date, în 2008, au condus la conturarea conceptului de existență a formelor oculte (silenzioase sau latente) ale infecției cu HVB [7, 11].

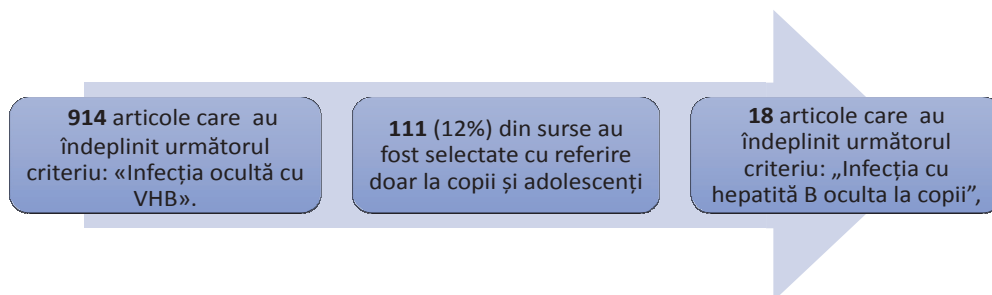


Figura 1. Algoritm revizuirii bazei de date PubMed privind IOVHB la copii

Rezultate

Hepatita virală B (HVB) este o infecție indusă de virusul hepatic B, care afectează ficatul și reprezintă una dintre cele mai grave probleme de sănătate la nivel mondial, afectând atât adulții, cât și copiii din întreaga lume. Potrivit Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), în anul 2019, aproximativ 296 de milioane de persoane sunt infectate cronic cu VHB, acestea fiind purtătoare de AgHBs [6]. Conform estimărilor OMS, în 2019, hepatita B a dus la aproximativ 820 000 de decese, în mare parte în rezultatul cirozei hepatice și a carcinomului hepatocelular. Infecția cu VHB la sugari și copiii de vârstă fragedă contractată în copilărie duce la hepatită cronică în aproximativ 95% din cazuri [7]. Cu toate acestea, datorită progreselor în domeniul științific, implementării programelor globale și naționale de profilaxie nespecifică și specifică prin vaccinare anti-HVB, transmiterea VHB în primii ani de viață a scăzut semnificativ, reducând prevalența infecției cu VHB în

Definiția de IOVHB. Definiția actuală a infecției oculte cu VHB (IOVHB) a fost formulată pentru prima dată de Asociația Europeană de Studii pe Ficat (EASL) în Taormina, Italia, în 2008 și revăzută în 2018 [8, 9]. IOVHB este definită ca prezența ADN-ului VHB competent în replicare (ADN circular închis covalent epizomal al VHB - cccDNA) în ficat, fie în prezență, fie în absența ADN-ului VHB în sânge la persoanele testate negativ pentru AgHBs prin testele comerciale disponibile în prezent [13]. În această fază a infecției cronice virale B, genomii VHB sunt sub formă de cccADN și au o capacitate redusă de replicare; fapt ce conduce la o detectabilitate a ADN-ului VHB în ser/plasmă ca fiind intermitentă și, de obicei, la un interval viremic scăzut < 200 UI/ml [14]. Conform recomandărilor EASL din 2017 [15], infecția cronică virală B ocultă este tipică pentru a cincea fază a infecției cronice induse de VHB cu AgHBs negativ și este cunoscută sub denumirea de „infecția ocultă cu VHB” (tabelul 1).

Tabelul 1

Nomenclatura nouă a infecției cronice cu VHB (EASL, 2017).

Infecția cronică cu VHB	HBeAg pozitiv		HBeAg negativ		
	Faza 1	Faza 2	Faza 3	Faza 4	Faza 5
Hepatita cronică cu VHB	Infecție cronică VHB	Hepatită cronică cu VHB	Infecție cronică VHB	Hepatită cronică cu VHB	Infecție VHB rezolvată
AgHBs	înalt	înalt/intermediar	jos	intermediar	negativ
AgHBe	pozitiv	pozitiv	negativ	negativ	negativ
ADN VHB	>107 IU/mL	104-107 IU/mL	<2,000 IU/mL	>2,000 IU/mL	<10 IU/mL
ALT	normală	majorată	normală	majorată	normală
Modificări în ficat	abs/minimale	moderate/severe	abs	moderate/severe	abs
Terminologie veche	imunoleranță	reactivare imună cu AgHBe pozitiv	purtător inactiv	Hepatită cronică cu AgHBe negativ	AgHBs negativ /anti-HBc pozitiv

IOVHB este caracterizată prin AgHBs negativ în sânge, AgHBe negativ, anti-HBcor sumar negativ sau pozitiv, ADN VHB în sânge <200 ui/ml sau nedetectabil în ser, dar detectabil în țesutul hepatic (cccADN), ALT normal sau ușor crescut, histologic - modificări minimale sau chiar severe. Fiecare fază a procesului hepatic cronic viral indus de VHB are o semnificație clinică importantă pentru medicul practician (tabelul 2).

Există două forme clinice de infecție ocultă VHB: forma seropozitivă și forma seronegativă [9, 11]. În cazul formei seropozitive, în serul pacientului se determină concomitent anti-HBc sumar și ADN VHB, cu sau fără prezența anticorpilor anti-HBs detectabili în ser, reprezentând aproximativ 80% din toate cazurile de OBI. Forma seronegativă implică detectarea numai a AND-ului VHB pozitiv în sânge și/sau în țesutul hepatic, în timp ce anti-HBc sumar sau anti-HBs sunt negativi [16]. Cazurile de infecție ocultă VHB în formă seropozitivă sunt mai frecvent întâlnite, iar cele seronegative reprezintă până la 20% din totalul IOVHB.

Epidemiologie. Studiile recente au demonstrat că în populația adultă și pediatrică examinată prevalența infecției oculte virale B variază de la o regiune la alta și este influențată de mulți factori, precum sensibilitatea testelor AgHBs și ADN HBV, prevalența HBV în rândul populației generale din diferite zone geografice, programele de vaccinare anti-HBV în diferite țări și prezența și severitatea bolii hepatice la populațiile examinate [17]. Prevalența infecției oculte cu virusul hepatitei B (VHB) la copii variază considerabil, fiind cuprinsă între 0,1% și 87,5% din cazuri în diferite cercetări științifice (tabelul 2).

De exemplu, într-un studiu din 2020, Yokoyama K. et al. au raportat o rată a infecției oculte cu VHB de 1,3% în rândul copiilor vaccinați născuți din mame purtătoare de VHB din Japonia [18]. În mod surprinzător, în rândul copiilor sănătoși și al părinților lor din provincia Alborz, Iran, dintr-un total de 660

de copii examinați, 91 (16%) au fost testați pozitiv pentru OBI [19]. Studiile privind prevalența OBI în rândul copiilor din Mexic au demonstrat că din cei 215 copii examinați cu hepatită clinică a fost găsită infecția cu VHB la 11,2%. Dintre acești copii infectați pozitiv cu ADN VHB, OBI a fost identificat în 87,5% (n = 21/24) dintre cazuri și 12,5% (n = 3/24) au fost testați pozitivi atât pentru ADN VHB, cât și pentru antigenul de suprafață al hepatitei B. OBI a fost mai frecventă în rândul copiilor care nu au fost vaccinați împotriva hepatitei B (p < 0.05) decât la cei care au fost vaccinați [20].

Conform datelor prezentate în tabelul 2, cercetările efectuate pe diferite grupuri de vârstă de copii vaccinați anti-HVB și născuți de mame cu AgHBs pozitiv au arătat variații semnificative în prevalența infecției oculte virale B. De exemplu, în o. Wuwei, China, 2013, prevalența IOVHB a fost de 4,92%; 32%-37,14% în China, în 2016, și China, Jiangsu, în 2023, respectiv; 42% în India, în 2013; copii născuți de mame purtătoare de AgHBs 3,1% în Japonia, în anul 2017; iar în Egipt, în 2015, a fost de 3,12%.

Există date contradictorii privind IOVHB diagnosticată la copiii cu boală cronică hepatică în 39,1% din cazuri, în India, în 2015. Studiile efectuate pe grupuri de copii sănătoși vaccinați anti-HVB au demonstrat prezența IOVHB în 1,26% din cazuri, în China, în 2017, 8,9% în Taiwan, în 2014 și 16% în Iran, în 2020 [21, 22]. S-a demonstrat că infecția ocultă cu VHB diagnosticată în rândul adulților tineri cu anti-HBcor sumar pozitiv din Qidong, Jiangsu, partea de Est a Chinei, a fost de până la 76,42% din cazuri [23]. În schimb, rata IOVHB la copiii din Nord-Estul și Nord-Vestul Chinei a fost de doar 0,77% și, respectiv, 4,92% [24]. Aceste diferențe semnificative în datele raportate în literatura de specialitate indică faptul că rata reală a IOVHB la copii rămâne a fi una subestimată și dependentă de studiile științifice regionale. Există o lipsă semnificativă de studii științifice multicentrice și realizate în diverse regiuni geografice,

Tabelul 2

Caracteristicile pacienților pediatrici diagnosticați cu IOVHB (baza de date PubMed) [18, 19, 21-36] №	Grupuri de populație pediatrică	Numărul de participanți (copii)	Vârsta copiilor	Numărul de pacienți diagnosticați cu infecția ocultă cu VHB	Țara efectuării cercetării	Anul publicării
1	Copii vaccinați născuți din mame cu AgHBs pozitiv	222	2 ani	42%	India	2013
2	Copii cu HIV	254	-	6/254 (2,4%)	Spania	2013
3	Copii vaccinați născuți din mame cu AgHBs pozitiv	183	1 an	9/183 (4,92%)	Orașul Wuwei (China)	2013
4	Copii cu diabet zaharat tip I	170	< 18 ani	0	Egipt	2014
5	Copii cu VHC pozitiv la pacienți oncologici	50	-	16/50 (31%)	Egipt	2014
6	Copii cu leucemie limfoblastică acută	105	5	39%	India	2014
7	Copii cu hepatită clinică	215	1-15 ani	24 cu ADN VHB+; 87,5% (21/24) cu ADN VHB +și AgHBs-; 12,5% (3/24) cu HBV (ADN VHB +/HBsAg+)	Mexic	2014
8	Copii născuți din mame cu AgHBs pozitiv	210	9 luni – 3 ani	9/210 (4,28%)	Jiangsu, China.	2014
9	Copii sănătoși	3299	< 18 ani	8/90 (8,9%)	Taiwan	2014
10	Copii cu boală hepatică cronică	115	9 luni – 3,6 ani	45/115 (39,1%)	India	2015
11	Copii născuți din mame cu AgHBs pozitiv	64	6 - 132 luni	2/64 (3,12%)	Egypt	2015
12	Copii născuți de mame cu AgHBs pozitiv	158	7 luni	32 (20,3%)	China	2016
13	Copii sănătoși, vaccinați	1192 cu HBsAg-, investigați la ADN VHB	< 12 ani	15/1192 (1,26%)	Nord-Vestul Chinei	2017
14	Copii născuți de mame purtătoare de VHB	158	12 ani	2/158 (1,3%)	Japonia	2017
15	Copii născuți de mame cu AgHBs pozitiv	44	12 luni	3/44 (6,8%)	weden	2019
16	Copii din populația generală, vaccinați	660	-	91 (16%)	Iran	2020
17	Copii vaccinați născuți din mame cu AgHBs pozitiv	327	Vârsta medie - 2.5 ani	10/327 (3,1%)	China	2020
18	Copii născuți de mame cu AgHBs pozitiv	236	< 8 ani	78/21 (37,14%)	Jiangsu, China.	2023

ceea ce ar putea aduce noi precizări privind rata reală a prevalenței IOVHB în rândul copiilor.

Modalitatea de transmitere a IOVHB la copii

Prin transfuziile de sânge. În ultimele trei decenii, datorită dezvoltării tehnologiilor diagnostice și a utilizării testelor diagnostice specifice și sensibile, riscul de transmitere a VHB prin transfuzie de sânge a scăzut semnificativ în rândul copiilor. Cu toate acestea, transmiterea VHB de la donatorii de sânge cu infecție ocultă VHB rămâne o problemă majoră de sănătate publică în țările cu venituri mici și medii, unde testele anti-HBc și ADN VHB nu sunt utilizate pe scară largă [15, 37]. Chiar și în țările dezvoltate, există un risc minim de transmitere a IOVHB la copii prin transfuzii de sânge. Aceasta se datorează faptului că limitele inferioare de detecție a ADN VHB recomandate de consensuri sunt sub 2–4 UI/mL, iar majoritatea testelor comerciale utilizate în practică au o capacitate de detectare a virusului mai mare de 50 UI/ml. [13]. Transmiterea VHB prin transfuzii de sânge sau plasmă poate avea loc în trei situații: (1) transfuzie de sânge de la un donator cu infecție ocultă cu VHB; (2) transfuzie de sânge de la pacienți aflați în perioada infecțioasă a inflamației induse de VHB; sau (3) transfuzie de sânge de la un donator infectat cu infecția VHB indusă de virus mutant, în regiunea S, care nu a fost detectată prin teste de rutină pentru decelarea AgHBs [38]. Riscul de transmitere a infecției VHB prin transfuzie de la un donator cu IOVHB depinde de mai mulți factori, cum ar fi cantitatea de plasmă transfuzată, starea imună a recipientului și starea imunoserologică VHB atât a donatorului, cât și a beneficiarului. Transmiterea VHB ar putea fi redusă semnificativ prin implementarea în standardul de examinare și implementarea practică a screeningului anti-HBc la pacienții cu semne clinice și paraclinice de hepatită de cauză necunoscută, precum și/sau detectarea ADN VHB prin PCR în timp real cu teste specifice și sensibile cu o limită inferioară de detecție a virusului sub 2–4 UI/mL.

Prin transplant hepatic. Transmiterea VHB poate avea loc de la un donator cu IOVHB în formă clinică seropozitivă la un receptor AgHBs negativ, anti-HBc sumar negativ și anti-HBs negativ pretransplant, cu posibila dezvoltare a hepatitei acute virale B în perioada posttransplant [39]. Transmiterea VHB în cazurile de transplant hepatic este o consecință directă a faptului că hepatocitele sunt rezervorul cccADN viral. În cazul transplantului de ficat, rata de transmitere a VHB este mai mare comparativ cu transplantul de alte organe și țesuturi, cum ar fi rinichiul, măduva osoasă sau cordul [40]. Pentru a preveni reactivarea posibilei infecții cu VHB în organul transplantat, recipientii de organe ar trebui să primească un tratament antiviral profilactic cu analogi nucleozidici pe tot parcursul vieții [39]. Transmiterea infecției cu VHB recipientului de la donatorii AgHBs negativi, dar

cu anti-HBc pozitivi este variată și a fost raportată în 17% - 94% dintre cazuri [39, 41].

Prin hemodializă. Pacienții pediatrici supuși procedurilor de hemodializă prezintă un risc crescut de infectare parenterală cu virusurile hepatotrope, inclusiv cu VHB sau și VHC, deoarece se află într-o stare imunosupresată și sunt expuși la proceduri invazive repetate, utilizează aceeași mașină de dializă pe parcursul multor ani și primesc mai multe transfuzii de sânge și plasma decât populația generală. Prevalența IOVHB la pacienții cu hemodializă variază de la 0% la 54% din cazuri, în funcție de sensibilitatea tehnicilor de diagnosticare a markerilor VHB [38, 41]. Mai multe studii sugerează că IOVHB ar putea fi o sursă de răspândire a VHB atât la alți pacienți, cât și la personalul din unitățile medicale de hemodializă [38].

Transmiterea perinatală. Transmiterea perinatală, de la mamă la copil, a VHB este una dintre principalele căi de infectare a copiilor cu VHB. În ultimii ani, odată cu îmbunătățirea strategiilor de imunizare și implementarea în practica medicală pediatrică a tratamentului antiviral revoluționar, cu includerea programelor naționale de management antiviral al infecției cronice cu VHB pentru femeile gravide cu viremie VHB cu niveluri ridicate de ADN VHB în ser, aplicarea măsurilor combinate de imunizare anti-HVB a nou-născuților cu vaccinuri eficiente și administrarea în primele 12 ore după naștere a copilului cu risc sporit de infecției cu VHB a imunoglobulinei specifice anti-HVB, transmiterea VHB de la mama viremică la copil a fost redusă considerabil [42–44]. Cu toate acestea, odată cu aplicarea tehnologiei de detectare a ADN-ului VHB de înaltă sensibilitate, multe studii au raportat că unii copii născuți de mame cu AgHBs pozitiv au fost pozitivi pentru ADN VHB în sânge, în pofida măsurilor de imunoprofilaxie specifică reușită. Chiar dacă au fost supuși imunoprofilaxiei specifice anti-HVB conform recomandărilor, unii copii născuți de mame cu AgHBs pozitiv au dezvoltat totuși infecția ocultă cu VHB [26–29, 45–49].

Incidența IOVHB la copiii vaccinați anti-HVB, dar infectați de mamele lor viremice variază foarte mult în diferite regiuni geografice și studii științifice de la 3,1% până la 64,0% din cazuri [26–29, 45–49]. Unele studii sugerează că un răspuns slab postimunizare specifică anti-VHB este un factor de risc pentru apariția IOVHB în rândul copiilor [42, 44]. Este important ca sistemul medical să identifice grupurile de copii cu risc sporit de infecție ocultă cu VHB: (a) donatorii de sânge și organe solide; (b) pacienții care urmează terapie imunosupresoare, cu risc de reactivare a infecției; (c) pacienții cu boli hepatice autoimune; (d) pacienții supuși hemodializei; (e) pacienții cu infecție cronică cu VHC; (f) pacienții afectați de carcinom celular hepatic; (g) pacienții cu boală hepatică criptogenă; (i) copiii născuți de mame cu viremie VHB constatată în ultimele 3 luni de sarcină, având un risc crescut de

transmitere pe cale verticală a IOVHB prin sângele cordonului ombilical.

Diagnosticul de OBI. În timp ce definiția IOVHB este suficient de clară, astăzi medicii practicieni nu au un algoritm de diagnosticare aprobat la nivel global de consensuri pentru detectarea etapizată a cazurilor de IOVHB la copii. Diagnosticul de IOVHB se bazează pe detectarea ADN-ului VHB în sânge sau în ficat și a anti-HBcor sumar la persoanele constatate cu AgHBs negativ. Procesul de diagnosticare a IOVHB este complex și depinde de sensibilitatea testelor comerciale utilizate, tehnicile diagnostice, aparatajul medical utilizate în laboratoarele medicale, dar și de competența personalului medical care participă la detectarea ADN-ului HBV și a AgHBs. Testele AgHBs și ADN-ului HBV cu sensibilitate scăzută pot duce la un rezultat fals negativ și la subdiagnosticarea IOVHB. În prezent, la nivel mondial există teste comerciale cu sensibilitate înaltă, cu marja limitei inferioare de detecție a AgHBs de 0,05 UI/ml. Studii recente au demonstrat că între 1%-48% dintre probele de sânge testate inițial negativ pentru AgHBs cu teste comerciale standard, au fost ulterior pozitive la AgHBs când au fost testate repetat cu teste cu o sensibilitate mai înaltă, cu o limită de detecție de 0,005 UI/ml. Pe lângă sensibilitate, testele comerciale pentru decelarea AgHBs, pot diferi în capacitatea lor de a detecta variante ale S-escape [25].

Limita inferioară de detecție a celor mai frecvent utilizate teste ADN VHB comerciale, disponibile în prezent, este de 10-20 UI/ml, dar, având în vedere că ADN-ul VHB poate fi prezent în concentrații foarte scăzute în organism, este important ca testele pentru detectarea ADN-ului VHB să fie foarte sensibile, cu o limită inferioară de detecție a ADN VHB de 2-4 UI/mL. Un studiu, care a utilizat sisteme de testare foarte sensibile pentru ADN-ului VHB, cu o limită de detecție de 3,4 UI/ml, a identificat trei donatori de sânge care anterior fuseseră testați ca negativi pentru AgHBs și ADN VHB, dar ulterior au fost descoperiți ca infectați cu VHB [50].

Standardul de aur pentru diagnosticul IOVHB este detectarea ADN-ului VHB competent pentru replicarea în ficat (cccADN), deoarece acesta persistă în hepatocite, iar ADN-ul HBV este uneori detectat în ficat în absența ADN-ului VHB în ser [4]. Cu toate acestea, teste standardizate și valide pentru detectarea ADN-ului VHB în ficat nu sunt încă disponibile pe scară largă. Singura metodă de detectare a ADN-ului VHB în țesutul hepatic sau în sânge este metoda PCR în timp real (Polymerase Chain Reaction in Real Time, reacție de polimerizare în lanț cu detecție în timp real a virusului PCR acumulat, prin măsurarea fluorescenței emise), care poate detecta mai puțin de 10 copii de ADN VHB [51]. Metodele recomandate includ tehnici de PCR imbricate pentru a amplifica cel puțin trei regiuni genomice virale diferite, precum și teste de PCR în timp real sau teste PCR digitale cu

picături [9, 52]. Având în vedere că ADN-ul VHB este prezent în concentrații scăzute la persoanele cu IOVHB, este esențial să se utilizeze mostre de dimensiuni adecvate și țesut hepatic proaspăt congelat, dar nu fixat cu formol. Potrivit lui Hollinger F.B., Sood G. [2], biopsia hepatică nu este întotdeauna posibilă cu aplicarea metodelor de detectare a ADN-ului VHB în țesutul hepatic. În același timp, în majoritatea cazurilor de IOVHB, biopsia este justificată, deoarece, pe lângă posibilitatea determinării ADN-ului VHB în țesutul hepatic, face posibilă precizarea etiologiei afecțiunii hepatice prin cercetarea morfo-histologică și aplicarea metodelor imunomorfologice și de microscopie electronică. În situația în care nu se poate detecta ADN-ul VHB în țesutul hepatic sau testele pentru decelarea ADN-ului VHB în sânge sunt limitate, putem detecta în sânge anti-HBcor sumar, care are semnificație diagnostică. Anti-HBcor sumar se formează rapid în sânge după infectarea cu VHB și poate fi decelat la toți cei care au avut expunere la acest virus. Se presupune că prezența anticorpilor anti-HBcor sumar indică diverse faze ale procesului inflamator viral B, chiar și după eliminarea virusului. În acest context, grupul de experți EASL reunit în Taormina, Italia [13], a considerat că anti-HBc reprezintă un marker imperfect al infecției cu VHB, dar a recomandat totuși utilizarea acestuia ca marker diagnostic, „surogat”, în special în cazurile de transfuzii de sânge sau donări de țesuturi sau organe, la pacienții supuși terapiei imunosupresoare sau în cadrul studiilor epidemiologice. Este important să subliniem că absența anti-HBc sumar nu exclude prezența IOVHB.

Impactul clinic al IOVHB. Motivul principal al interesului tot mai mare pentru IOVHB este legat de acumularea de dovezi cu privire la impactul său clinic. Deși în majoritatea cazurilor de IOVHB nu au fost demonstrate sechele clinice semnificative, aceasta poate avea următoarele consecințe: transmiterea infecției cu VHB la recipientii de sânge sau transplant de țesuturi și organe, ceea ce poate duce la dezvoltarea hepatitei virale B acute; reactivarea infecției și replicarea VHB la pacienții care urmează chimioterapie pentru cancer sau alte terapii imunosupresoare, precum administrarea de corticosteroizi în doze mari sau terapia anti-respingere după un transplant de organe solide [53]; posibilitatea de a agrava progresia bolii hepatice cronice; malignizarea și dezvoltarea carcinomului hepatocelular la persoanele cu boală cronică de ficat. Diverse studii sugerează că IOVHB ar putea fi responsabilă de progresarea procesului cronic inflamator în cazul hepatitei cronice virale C și să interfereze cu răspunsul așteptat la tratamentul antiviral [54].

Concluzie

Revizuirea surselor bibliografice și a publicațiilor relevante din ultimul deceniu referitoare la problema infecției oculte induse de VHB confirmă existența

unor contradicții și a diversității informațiilor privind prevalența, semnificația clinică și metodele de diagnosticare a acestei afecțiuni la copii. Acest aspect este valabil mai ales în cazul valorii diagnostice a anti-HBc. Limitarea testării pacienților din grupele de risc sporit numai la AgHBs și subestimarea importanței markerului anti-HBcor sumar pot conduce la subdiagnosticarea formelor de infecție ocultă cu VHB la copii, având un potențial major de menținere a lanțului epidemiologic și de facilitare a transmiterii VHB în rândul copiilor. Problema infecției oculte cu VHB la copii rămâne una de o importanță crucială pentru practica medicală și pentru sistemul de sănătate la nivel național. Datele actuale privind IOVHB la copii sunt subestimate, atât în plan internațional, cât și la nivel național, iar publicațiile din literatura de specialitate cu referință la această temă în cazul copiilor sunt insuficiente. Infecția ocultă cu VHB prezintă un risc semnificativ de transmitere perinatală a VHB de la mamă la copil, în special în cazul mamei gravide infectate și viremice, prin intermediul transfuziilor de sânge sau prin plasma destinată recipienților. De asemenea, persoanele care au fost supuse în antecedentă tratamentelor imunosupresive prezintă un risc de reactivare a infecției. Copiii nedepistați cu infecție ocultă cu VHB pot fi o potențială sursă de transmitere a infecției VHB și, în consecință, este esențial să fie incluși în lanțul epidemiologic de control al infecției cu VHB. Infecția ocultă cu VHB reprezintă o provocare majoră pentru sistemul medical și necesită o vigoare sporită din partea acestuia pentru atingerea obiectivului de eliminare a hepatitei virale B până în anul 2030.

Bibliografie

- Hollinger F.B. Hepatitis B virus infection and transfusion medicine: science and the occult. In: *Transfusion*, 2008. Vol. 48 (5), pp. 1001-1026.
- Hollinger F.B., Sood G. Occult hepatitis B virus infection: a covert operation. In: *J. Viral Hepat.*, 2010. Vol. 17 (1), pp. 1-15.
- Hu K.Q. Occult hepatitis B virus infection and its clinical implications. In: *J. Viral Hepat.*, 2002. Vol. 9 (4), pp. 243-257.
- Морозов И.А., Ильченко Л.Ю., Федоров И.Г. и др. Скрытый гепатит В: клиническое значение и проблемы диагностики. Архив внутренней медицины, 2012. №.4(6), стр. 39-45.
- Cacciola I., Pollicino T., Squadrito G. et al. Occult Hepatitis B Virus Infection in Patients with Chronic Hepatitis C Liver Disease. In: *N Engl J Med*, 1999. Vol. 341, pp. 22-26.
- World Health Organization: World Hepatitis Day 2017 - Eliminate hepatitis. [citat 10.06.2023]. Disponibil pe: who.int/campaigns/hepatitis-day/2017/event/ru/.
- World Health Organization: Hepatitis B. 12 July 2023. [citat 15.07.2023]. Disponibil: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b>.
- Raimondo G., Pollicino T., Romano L. et al. A 2010 update on occult hepatitis B infection. In: *Pathol Biol. Paris*. 2010, Vol. 58 (4), pp. 254-257.
- Caviglia G., Abate M., Tandoi F. et al. Quantation of HBV cccDNA in anti-HBc-positive liver donors by droplet digital PCR: A new tool to detect occult infection. In: *Journal of Hepatology*, 2018. Vol. 69, pp. 301-307.
- Luca A. *Tehnica Real-Time PCR pentru detecția și cuantificarea genotipurilor de virus hepatic B*: Rezumatul tz de doct. Iași, 2017, 25 p.
- Raimondo G., Allain J., Brunetto M. et al. Statements from the Taormina expert meeting on occult hepatitis B virus infection. In: *J Hepatol*, 2008. Vol. 49, pp. 652-657.
- Hoofnagle J.H., Seeff L.B., Bales Z.B. et al. Type B hepatitis after transfusion with blood containing antibody to hepatitis B core antigen. In: *N Engl J Med*, 1978. Vol. 298, pp.1379-1383.
- Raimondo G., Locarnini S., Pollicino T. et al. Taormina Workshop on Occult HBV Infection Faculty Members Actualizare a declarațiilor privind biologia și impactul clinic al infecției cu virusul hepatitei B oculte. In: *J. Hepatol*, 2019. Vol. 71, pp. 397-408.
- Saitta C., Musolino C., Marabello G. et al. Risc de reactivare ocultă a infecției cu virusul hepatitei B la pacienții cu tumori solide supuși chimioterapiei. In: *Săpa. Ficat Dis*, 2013. Vol. 45, pp. 683-686.
- EASL 2017. Clinical Practis Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. In: *J Hepatol*, 2017. Vol. 67 (2), pp. 370-398.
- Sokal E., Paganelli M., Wirth S. et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN Clinical Practice Guidelines. In: *Journal of Hepatology*, 2013. Vol. 59, pp. 814 - 829.
- Ji D.Z., Pang X.Y., Shen D.T. et al. Global prevalence of occult hepatitis B: A systematic review and meta-analysis. In: *J. Viral. Hepat*, 2022. Vol. 29, pp. 317-329.
- Yokoyama K., Kumagai H., Takahashi M. et al. Occult hepatitis B virus infection in immunized children born to carrier mothers. In: *J. Pediatr Int.*, 2017. Vol. 59 (9), pp.1010-1016.
- Ghaziasadi A., Fakhari Z., Aghcheli B. et al. High prevalence of occult hepatitis B infection (OBI) among healthy children and their parents in Alborz province, Iran; Vertical OBI, myth or truth? In: *Liver International*, 2019. Vol. 40 (1), pp. 92-100.
- Escobedo-Melendez G., Panduro A., Fierro N. A. et al. High prevalence of occult hepatitis B virus genotype H infection among children with clinical hepatitis in west Mexico. In: *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2014. Vol. 109 (6), pp.728-37.
- Srivastava A., Mathias A., Yachha S-K. et al. Occult hepatitis B infection in children with chronic liver disease. In: *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2015. Vol. 27 (4), pp. 375-7.
- Hung W-L., Wu J-F., Ni Y-H. et al. Occult hepatitis B virus and surface antigen mutant infection in healthy vaccinated cohorts and children with various forms of hepatitis and multiple transfusions. In: *Liver International*, 2019. Vol 39 (6). pp.1052-1061.
- Liu Y., Wen J., Chen J. et al. Rare Detection of Occult Hepatitis B Virus Infection in Children of Mothers with Positive Hepatitis B Surface Antigen. In: *Plos on*, 2014. Vol. 9 (11): e112803.
- Su H., Zhang Y., Xu D. et al. Occult Hepatitis B Virus Infection in Anti-HBs-Positive Infants Born to HBsAg-Positive Mothers in China. In: *PLoS One*, 2013. Vol 8(8): e70768.
- Yang R., Song G., Guan W. et al. The Lumipulse G HBsAg-Quant assay for screening and quantification of the hepatitis B surface antigen. In: *Journal of Virological Methods*, 2016. Vol. 228. pp. 39 - 47.

26. Pande C., Sarin S.K., Patra S. et al. Hepatitis B vaccination with or without hepatitis B immunoglobulin at birth to babies born of HBsAg-positive mothers prevents overt HBV transmission but may not prevent occult HBV infection in babies: a randomized controlled trial. In: *Journal of Viral Hepatitis*, 2013. Vol. 20 (11). pp. 801–810.
27. Lu Y., Liu Y.L., Nie J.J. et al. Occult HBV Infection in Immunized Neonates Born to HBsAg-Positive Mothers: A Prospective and Follow-Up Study. In: *Plos one*, 2016. Vol. 11 (11): e0166317.
28. Eilard A., Andersson M., Ringlander J. et al. Vertically acquired occult hepatitis B virus infection may become overt after several years. In: *J Infectează*, 2019. Vol. 78 (3). pp. 226–231.
29. Zhuge S., Ge C., Yang Y. et al. The prevalence of occult HBV infection in immunized children with HBsAg-positive parents: a hospital-based analysis. In: *Hepatol Int*, 2020. Vol. 14 (4). pp. 503–512.
30. Elrashidy H., El-Didamony G., Elbahrawy A. et al. Absence of occult hepatitis B virus infection in sera of diabetic children and adolescents following hepatitis B vaccination. In: *Hum Vaccin Immunother*, 2014. Vol. 10 (8). pp. 2336–2341.
31. Raouf H.E., Yassin A.S., Megahed S.A. et al. Seroprevalence of occult hepatitis B among Egyptian paediatric hepatitis C cancer patients. In: *J Viral Hepat*, 2015. Vol. 22 (2). pp. 103–11.
32. Guruprasad B., Kavitha S., Aruna Kumari BS et al. Risk of hepatitis B infection in pediatric acute lymphoblastic leukemia in a tertiary care center from South India. In: *Pediatric Blood & Cancer*, 2014. Vol. 61 (9). pp. 1616–1619.
33. Dapena M., Figueras C., Noguera-Julian A. et al. Implementation of occult hepatitis screening in the Spanish cohort of HIV-infected pediatric patients. In: *Pediatr Infect Dis J*, 2013. Vol. 32 (9): e377–9.
34. Li Y., Li L., Song Y. et al. Booster Vaccination in Infancy Reduces the Incidence of Occult HBV Infection in Maternal HBsAg-positive Children. In: *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, 2023. Vol. 11 (3). pp. 661–669.
35. Foad H., Maklad S., Mahmoud F. et al. Occult hepatitis B virus infection in children born to HBsAg-positive mothers after neonatal passive-active immunoprophylaxis. In: *Infection*, 2015. Vol. 43. pp. 307–314.
36. Su H., Shao Z., Pu Z. et al. Overt and occult hepatitis B virus infection among community children in Northwest China In: *Journal of Viral Hepatitis* Vol. 24. (9). pp. 797–803.
37. Raba T., „Hepatitele virale B, C, D cronice la copii”. Monografie. Chişinău, 2016, capitol III p. 69–118.
38. Kwak M.S., Kim Y.J. Occult hepatitis B virus infection. In: *World J Hepatol*, 2014. Vol. 6(12). pp. 860–869.
39. Cheung C.K., Lo C.M., Man K. et al. Occult hepatitis B virus infection of donor and recipient origin after liver transplantation despite nucleoside analogue prophylaxis. In: *Liver Transplantation*, 2010. Vol. 16 (11). pp. 1314–1323.
40. Raimondo G., Caccamo G., Filomia R. et al. “Occult HBV infection”. In: *Semin Immunopathol*. 2013. Vol. 35, pp. 39–52.
41. Samuel D., Forns X., Berenguer M. et al. “Report of the Monothematic EASL Conference on Liver Transplantation for Viral Hepatitis: (Paris, France, January 12–14, 2006)” In: *J Hepatol*. 2006. Vol. 45, pp. 127–143.
42. Cui F.Q., Shen L.P., Li L. et al. “Prevention of Chronic Hepatitis B after 3 Decades of Escalating Vaccination Policy, China”. In: *Emerg Infect Dis*. 2017. Vol. 23(5), pp. 765–772.
43. Funk A.L., Lu Y., Yoshida K. et al. “Efficacy and safety of antiviral prophylaxis during pregnancy to prevent mother-to-child transmission of hepatitis B virus: a systematic review and meta-analysis”. In: *Lancet Infect Dis*. 2021. Vol. 21(1), pp. 70–84.
44. Chen, H.L., Lee C.N., Chang C.H. et al. „Efficacy of maternal tenofovir disoproxil fumarate in interrupting mother-to-infant transmission of hepatitis B virus”. In: *Hepatology*. 2015. Vol. 62(2), pp. 375–386.
45. Shahmoradi S., Yahyapour Y., Mahmoodi M. et al. “High prevalence of occult hepatitis B virus infection in children born to HBsAg-positive mothers despite prophylaxis with hepatitis B vaccination and HBIG”. In: *J Hepatol*. 2012. Vol. 57(3), pp. 515–521.
46. Zhou S., Li T.T., Allain J.P. et al. “Low occurrence of HBsAg but high frequency of transient occult HBV infection in vaccinated and HBIG-administered infants born to HBsAg positive mothers” In: *J Med Virol*. 2017. Vol. 89(12), pp. 2130–2137.
47. Li Y., Liu Z.X., Song Y.R. et al. “Reduction of the occurrence of occult HBV infection in infants by increasing the dose of hepatitis B vaccine: a large prospective cohort study”. In: *Microbii emergenti infectează* 2020. Vol. 9(1), pp. 1881–1891.
48. Hsu H.Y., Chen H.L., Wu J.F. et al. “Occult Hepatitis B Virus Infection in Immunized Infants Born to Untreated and Tenofovir-Treated Highly Viremic Mothers”. In: *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021. Vol. 19(7), pp. 1494–1496.
49. Hu A.Q., Cai Q.Y., Zhang M. et al. “Overt and occult hepatitis B infection after neonatal vaccination: mother-to-infant transmission and HBV vaccine effectiveness”. In: *Int J Infect Dis*. 2021. Vol. 104, pp. 601–609.
50. Candotti D., Assennato S.M., Laperche S. et al. “Multiple HBV transfusion transmissions from undetected occult infections: revising the minimal infectious dose”. In: *Gut* 2019. Vol. 68(2), pp. 313–321.
51. Candotti D., Laperche S. “Hepatitis B Virus Blood Screening: Need for Reappraisal of Blood Safety Measures? In: *Front Med*, 2018. Vol. 5, pp. 29.
52. Akram A., Islam S.M.R., Munshi S.U., et al. “Detection of hepatitis B virus DNA among chronic and potential occult HBV patients in resource-limited settings by loop-mediated isothermal amplification assay”, In: *J Viral Hepat*, 2018. Vol. 25, pp. 1306 – 1311.
53. Paul S., Saxena A., Terrin N. et al. „Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy”, In: *Ann Intern Med*. 2016. Vol. 164, pp. 30–40.
54. Levast M., Larrat S., Thelu M.A. et al. „Prevalence and impact of occult hepatitis B infection in chronic hepatitis C patients treated with pegylated interferon and ribavirin”, In: *Journal of Medical Virology*, 2010. Vol. 82(5), pp. 747–754.

Autor corespondent:

Svetlana Liubarscaia, Secundar clinic,
Specialitatea gastroenterologie
pediatrică, anul I.
Spitalul Clinic Municipal
pentru Copii *Valentin Ignatenco*,
Departamentul Pediatrie,
IP USMF *Nicolae Testemițanu*
tel.: +37369461265
e-mail: liubarscaia@mail.ru