

**Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale
al Republicii Moldova**



**HEPATITA CRONICĂ
CU VIRUSUL HEPATITIC B
CU SAU FĂRĂ ANTIGEN DELTA
LA ADULT**

Protocol clinic național

Chișinău 2019

CUPRINS

Abrevieri

AASLD	Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului
Ac	Anticorpi
ADN	acid dezoxiribonucleic
AgHBe	antigenul e al virusului hepatic B
AgHBs	antigenul superficial (s) al virusului hepatic B
ALT	alaninaminotransferază
AMA	anticorpi antimitocondriali
ANA	anticorpi antinucleari
Anti CMV	anticorpi anticitomegalovirus
anti-HBc	anticorpi către antigenul Hbcor
anti-HBc IgM	anticorpi către antigenul HBcor clasei imunoglobulinei M
anti-Hbe	anticorpi către antigenul Hbe
anti-HBs	anticorpi către antigenul HBs
anti-VHC	anticorpi către virusul hepatic C
anti-VHC IgM	anticorpi către virusul hepatic C clasei imunoglobulinei M
Anti-HSV 1,2	anticorpi anti-Herpes virus tipurile 1, 2
anti-LKM	anticorpi antimicrozomali
anti-VHD	anticorpi către virusul hepatic D
anti-VHD IgM	anticorpi către virusul hepatic D clasei imunoglobulinei M
ARN	acid ribonucleic
AST	aspartataminotransferază
CH	ciroză hepatică
ECG	Electrocardiogramă
EIA	analiză imunoenzimatică
FA	fosfatază alcalină
EGDS	Esofagogastroduodenoscopie

gGTP	gamaglutamiltranspeptidază
HC	hepatită cronică
HCC	carcinom hepatocelular
HCV B	hepatită cronică virală B
HCV C	hepatită cronică virală C
HDL-colesterol	Colesterol al lipoproteinelor cu densitate înaltă (<i>high density lipoproteins cholesterol</i>)
IFN	Interferon
IgA	imunoglobulina A
IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
LDL-colesterol	Colesterol al lipoproteinelor cu densitate joasă (<i>low density lipoprotein cholesterol</i>)
PBH	puncție-biopsie hepatică
PCR	reacție de polimerizare în lanț (<i>polymerase chain reaction</i>)
RIBA	analiză prin imunoblot recombinant (<i>recombinant immunoblot assay</i>)
RMN	rezonanță magnetică nucleară
SMA	anticorpi antifibră musculară netedă (<i>smooth muscle antibodies</i>)
TAV	terapie antivirală
TC	tomografie computerizată
USG	Ultrasonografie
VHB	virusul hepatitic B
VHC	virusul hepatitic C
VHD	virusul hepatitic D
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos

PREFAȚĂ

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale (EASL 2017, AASLD 2018 și OMS 2017) privind hepatita cronică virală B și Delta la persoanele adulte și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea

Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A1. Diagnosticul.

Hepatită cronică cu virusul hepatitic B cu sau fără antigen Delta

Activitatea bolii: minimală, moderată, maximală

Manifestări extrahepatice (în caz că sunt prezente)

Ciroză hepatică indusă de infecția cronică cu virusul hepatitic B cu sau fără antigen Delta

Faza bolii: activă, neactivă.

Stadializarea bolii: conform scorului Child-Pugh: A, B, C.

Complicații: fără complicații sau cu complicații.

Exemple de formulare a diagnosticului clinic

Hepatita cronică virală B, varianta HBeAg pozitivă (faza II), ADN VHB 2200 Ui/ml, cu activitate moderată, și grad de fibroză F4 (17.8 kPa), determinat prin Fibroscan.

2. Hepatita cronică virală B, varianta HBeAg negativă (ADN VHB 136 ui/ml), cu antigen Delta, (ARN VHD 17000 ui/ml, /ml), activitate maximală, grad de fibroză F2 (7.4 kPa), determinat prin Fibroscan).

A.2. Codul bolii (CIM 10)

B18.0 Hepatita cronică virală B, cu antigenul Delta

B18.1 Hepatita cronică virală B, fără antigenul Delta

<p>A.3. Utilizatorii:</p> <p>oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistente medicale de familie); centrele de sănătate (medici de familie); centrele medicilor de familie (medici de familie); instituțiile/secțiile consultative (gastroenterolog, hepatolog, infecționist, internist, medic de familie); asociațiile medicale teritoriale (gastroenterolog, hepatolog, infecționist, internist, medic de familie); secțiile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici-interniști); secțiile de gastroenterologie și hepatologie ale spitalelor raionale, municipale și republicane (gastroenterologi, hepatologi); secțiile de boli infecțioase ale spitalelor raionale și municipale, Spitalul Clinic Republican de Boli Contagioase „Toma Ciorbă” (infecționiști / hepatologi).</p>
<p>A.4. Scopul protocolului</p> <p>mbunătățirea screeningului persoanelor cu infecția cronică virală B, în special în grupurile de risc. Depistarea precoce a infecției cronice hepatice virale Delta la persoanele HbsAg pozitive Recunoașterea și identificarea grupurilor de risc pentru infecția cronică virală hepatică B cu sau fără Delta Identificarea pacienților cu hepatită cronică virală B cu sau fără antigen Delta care necesită tratament antivirală.</p> <p>4. Aplicarea unei monitorizări adecvate a pacienților cu hepatita cronică virală B cu sau fără antigen Delta supuși (sau nu) tratamentului antiviral</p> <p>5. A reduce ponderea complicațiilor la pacienții cu hepatita cronică virală B cu sau fără antigen Delta.</p>
<p>A.5. Elaborat (anul) – 2008, reactualizat 2019</p>
<p>A.6. Revizuire (anul) - 2024</p>

A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborare.		
Numele	Funcția	Semnatura
Dr. Tcaciuc Eugen, doctor habilitat în medicină, profesor universitar	Șef Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”	
Dr. Țurcanu Adela, doctor în medicină, conferențiar universitar	Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”	
Dr. Tofan-Scutaru Liudmila, doctor în medicină, conferențiar universitar,	Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”	
Dr. Lupașco Iulianna, doctor habilitat în medicină, conferențiar cercetător	Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”	
Dr. Holban Tiberiu, doctor habilitat în medicina, prof univers	Șef Catedră Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”	
<p>Recenzenți oficiali:</p> <p>1. Dr. Plăcintă Gheorghe, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar, șef Catedră de boli infecțioase, USMF „Nicolae Testemițanu”</p> <p>2. Dr. Liliana Groppa, doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar, șef Disciplină de reumatologie și nefrologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”</p> <p>Aprobat la ședința Consiliului de Experți ai Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din, proces verbal nr.</p> <p>Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. din, Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național</p>		

A.8. Definițiile folosite în document

Infecție cronică cu virusul hepatitic B [1-4]

Infecție cronică cu virus hepatitic B, HBeAg pozitivă – se identifică în prezența markerilor serologici pentru infecția virală B (HBsAg, HBeAg și valori înalte ale viremiei ADN VHB) în lipsa necroinflamației hepatice și fibrozei hepatice (lipsa fibrozei sau un grad minim de fibroză).

Infecție cronică cu virus hepatitic B, HBeAg negativă - prezența markerilor serologici pentru infecția virală B (HBsAg, HBeAg negativ și valori reduse ale viremiei ADN VHB < 2000 Ui/ml) în lipsa necroinflamației hepatice și cu grad de fibroză hepatică minim.

Infecție cronică cu virus hepatitic B, HBsAg negativă (infecție ocultă) – lipsa markerilor serologici (HBsAg neg, HBeAg neg, ADN VHB cantitativ la un nivel mai mic de 200 ui/ml), în prezența Ac.antiVHB cor sum și prezenței VHB intrahepatocitar. Valorile ALT, AST sunt în limitele valorilor normale.

Hepatita cronică cu virus hepatitic B [1-4]

Hepatită cronică cu virus hepatitic B, HBeAg pozitivă – caracterizată prin prezența markerilor serologici pentru infecția virală B (HBsAg, HBeAg și valori înalte ale viremiei ADN VHB) cu diferit grad de necroinflamației hepatice (valori sporite ALT, AST) și diferit grad de fibroză hepatică (după Metavir).

Hepatită cronică cu virus hepatitic B, HBeAg negativă – caracterizată prin prezența markerilor serologici pentru infecția virală

A.9. Informația epidemiologică [2 , 4 , 1 2]

OMS estimează că în 2015, 257 de milioane de persoane erau cu infecție cronică cu virusul hepatitic B (definită prin prezența antigenului HBs). În 2015, hepatita cronică virală B a condus la aproximativ 887 000 de decese, în mare parte cauzate de ciroză și carcinom hepatocelular. În 2016, 27 de milioane de persoane (10,5% din totalul persoanelor care se estimează că trăiesc cu hepatită B) erau conștiente de infecția lor, în timp ce doar 4,5 milioane (16,7%) dintre persoanele diagnosticate au fost supuse terapiei antivirale.

Povara HBV și HCV rămâne a fi disproporționat de mare în țările cu venituri mici și mijlocii [2] în special în Asia și Africa. Adicional, chiar și în zonele cu o prevalență redusă, anumite populații înregistrează nivele înalte de infecție cu virus hepatitic B, cum ar fi persoanele care-și injectează droguri (PID), bărbații homosexuali, persoanele infectate cu HIV, cât și comunitățile indigene. Totodată, circa 20 milioane de persoane au fost identificate cu infecția cronică virală Delta. În același timp, este cunoscut că doar 1/3 dintre persoanele HBsAg pozitive sunt testate la infecția cu VHD. Hepatita cronică virală B poate fi prevenită prin vaccinuri sigure, disponibile și eficiente [1,2].

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

Denumirea instituției	Persoana responsabilă	Semnătura
Disciplina de gastroenterologie, Departamentul de Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”	Șef Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”	
Asociația pentru Studiul Ficatului din Republica Moldova	Președinte Asociației	
Asociația Medicilor de Familie din RM	Președinte Asociației	
Comisia științifico-metodică de profil „Medicină Internă”	Președintele CȘM	
Agenția Medicamentului	Directorul Agenția Medicamentului	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	Președintele Consiliului de experți al MS	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	Președintele CNE în Sănătatea	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Directorul CNAS	

B. PARTEA GENERALĂ

Tabel 1. Gradul de evidență și gradul de recomandare utilizate în PCN Hepatita cronică virală B cu sau fără Antigen Delta

Gradul de evidență	
I	Trialuri controlate, randomizate
II-1	Trialuri controlate, non-renandomizate
II-2	Studii de cohortă sau studii – analitice de caz -control
II-3	Experiențe multiple, necontrolate
III	Opinii ale experților, epidemiologie descriptivă
Gradul de recomandare	
1	Recomandare puternică: Factorii care influențează puterea recomandării includ calitatea dovezilor, rezultatele prezumte importante pentru pacient și costurile.
2	Recomandare slabă: Variabilitatea preferințelor și valorilor sau mai multă incertitudine: este mai probabil ca o recomandare slabă să fie justificată. Recomandarea se face cu mai puțină certitudine: costuri mai mari sau consum de resurse

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	Profilaxia primară în caz de infecție cu VHB presupune imunizarea persoanelor din grupul de risc, precum și înlăturarea factorilor de risc pentru contractarea infecției cu VHB [2,3,10,11].	<p>Obligatoriu:[2, 6, 13]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vaccinarea noi-născuților, prima doză fiind în primele 24 ore de la naștere (<i>administrarea vaccinului în 3 doze (0, 1 și 6 luni)</i>). • Vaccinarea persoanelor din grupa de risc pentru achiziția infecției cu VHB <i>Vaccinarea se va efectua după schema 0-1-2 luni, cu aplicarea dozei a 4 de vaccin contra hepatitei virale B peste 12 luni de la finalizarea ciclului primar de vaccinare. Durata imunității induse în urma vaccinării este, de obicei, > 5 -10 ani.</i> • Profilaxia post-expunere <ul style="list-style-type: none"> - Imunizarea pasiv – activă: vaccinarea cu vaccin antiVHB și administrarea unei doze de imunoglobulină specifică anti VHB (unimomentan, în primele 12 ore post-expunere). Celelalte două doze de vaccin urmează să fie administrate în funcție de programul obișnuit. - Persoanele vaccinate cu un răspuns documentat nu au nevoie de profilaxia post-expunere. Persoanele care nu au trecut testarea post-vaccinare ar trebui să fie testate pentru titru anti-HBs cât mai curând posibil. Dacă acest lucru nu este cu putință sau titrul anti-HBs este insuficient (< 10mUI/ml), acestea vor necesita un al doilea ciclu de vaccinare. - Persoanele care sunt documentate ca nonresponderi vor necesita două doze de imunoglobulină specifică anti-VHB, administrate la distanța de o lună. • Tratamentul antiviral (recomandabil Tenofovir) al gravidelor HBV pozitive, cu scopul de a reduce transmisia perinatală a infecției cu VHB (mama-fat) [15, tabel 16] • Reducerea riscului de transmitere a maladiei: <ul style="list-style-type: none"> ✓ evitarea donării de sânge, organe, țesuturi, lichid seminal; ✓ excluderea folosirii periutei de dinți, a lamelor de bărbierit sau a altor articole personale, care ar putea avea sânge pe ele; ✓ informarea partenerilor sexuali despre riscul de transmitere a infecției cu VHB

		<p>prin contact sexual, folosirea condoamelor.</p> <ul style="list-style-type: none"> • vaccinarea membrilor familiilor persoanelor VHB pozitive.
1.2. Profilaxia secundară	<p>Profilaxia secundară prevede: măsuri de reducere a progresiei afecțiunii hepatice [3,6]</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Măsuri de suprimare a progresării maladiei: ✓ Evitarea consumului de alcool la persoanele cu hepatite și ciroze de etiologie virală B/D și cu VHC ; ✓ Evitarea medicamentelor hepatotoxice (<i>fără prescripția medicului</i>); ✓ Vaccinarea contra hepatitei A a persoanelor infectate cu virusul hepatitic B.
1.3. Screeningul	<p>Identificarea timpurie a persoanelor cu infecție cronică virală B oferă posibilitatea de a primi asistență și tratamentul necesar pentru a preveni sau întârzia progresarea bolii hepatice. Testarea mai oferă și oportunitatea de a corela intervențiile pentru reducerea transmiterii, prin consiliere privind conduitele riscante precum și acordarea articolelor de prevenire (cum ar fi seringile și acele sterile), inclusiv vaccinarea împotriva hepatitei B [3,5,11]</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Screeningul trebuie efectuat la toate persoanele născute în regiuni cu prevalența HBsAg > 2%, persoanele migrante, născute în familii din zone cu endemicitate înaltă de HBsAg > 8%, gravidelor și persoanele care necesită tratament imunosupresiv [<i>caseta 3,4, tabel 2, 3</i>] • Screeningul se efectuează prin utilizarea testelor raide de determinare a AgHBs, precum și determinarea obligatorie a Ac.antiHBsAg [<i>caseta 5</i>] • Examinarea activă a persoanelor din grupul de risc cu introducerea indicatorilor de profilaxie (<i>tabel 2</i>). <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Screeningul Ac. anti-HBc în vederea determinării expunerii prealabile la infecția cu VHB NU este recomandat ca test de rutină, dar este un test recomandat la pacienții cu HIV, care urmează să administreze terapie antivirală ant-VHC sau anti-cancer și alte terapii imunosupresive, sau dializă renală sau la donatorii/recipienții de organe).
2. Diagnosticul (cu aprecierea gradului de acivitate și stadiului de fibroza)		

<p>2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de hepatita cronică sau ciroză hepatică de etiologie virală B, D</p>	<p>Confirmarea diagnozei se efectuează utilizând datele subiective - obiective și rezultatele paraclinice. [3,5,6]</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datele subiective și obiective [caseta 5]. • Investigații paraclinice obligatorii și recomandate. [caseta 5, 6, tabel 4]. • Aprecierea gradului de activitate și fibroză hepatică (de etapă) [caseta 1, 2, 8 tabel 1].
<p>2.2. Luarea deciziei privind consultația specialistului gastroenterolog sau infecționist și spitalizarea în staționar de profil gastroenterologic/infecțios</p>	<p>Vor fi luate în considerare activitatea și evoluția bolii [2-5].</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă consultația de către specialistul gastroenterolog/hepatolog al bolnavilor: <ol style="list-style-type: none"> 1) cu diagnosticul primar stabilit de hepatită cronică or ciroză hepatică virală B, Delta cu activitate înaltă; 2) cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B, Delta și manifestări extrahepatice 3) cu ciroză hepatică virală B, Delta cu evoluție rapid - progresivă; 4) pentru expertiza vitalității, și evaluarea criteriilor pentru spitalizare [caseta 9].
<p>3. Tratamentul</p>		
<p>3.1. Tratamentul nemedicamentos</p>	<p>Optimizarea regimului și a alimentației micșorează progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [3]</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recomandări privind modificările de comportament: <ul style="list-style-type: none"> - Excluderea consum de alcool - Evitarea administrării medicamentelor hepatotoxice, suplimentelor alimentare - Evitarea utilizării preparatelor medicamentoase fără prescripție medicală - Informarea cu privire la progresia maladiei hepatice în lipsa supravegherii de către medicul de familie
<p>3.2. Tratamentul medicamentos</p>	<p>Scopul: – diminuarea simptomaticei maladiei, ameliorarea funcției hepatice; eradicarea VHB sau D, reducerea gradului</p>	<p>Obligatorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inițierea, monitorizarea și evaluarea tratamentului antiviral conform criteriilor de tratament antivirală. [caseta 10-13] • Tratamentul complicațiilor terapiei antivirale conform recomandărilor specialiștilor. Terapia patogenetică a cirozei hepatice (hipertensiunii portale) –

	de activitate a procesului hepatic, diminuarea progresiei procesului patologic hepatic și prevenirea complicațiilor. [2-5]	vezi Protocele clinice naționale respective (Ciroza hepatică).
4. Supravegherea	Se va efectua în colaborare cu specialistul gastroenterolog, sau infecționist sau internist (instruit în TAV) [caseta 3]	Obligatoriu pentru toți bolnavii: [tabel 14-17] <ul style="list-style-type: none"> ✓ În fiecare lună, la finele terapiei, apoi peste 12 săptăm. după finisarea terapiei - pentru pacienții sub interferonoterapie, ✓ odată la 3 luni - pentru pacienții sub terapia cu analogi nucleoz(ti)dici), ✓ odată la 6 luni - pentru pacienții cu hepatita cronică virală B/ D care au fost testați cu ADN VHB negativ sau sub 2000 UI/ml) sau /și ARN VHD negativ.

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu		
Descriere (măsurii)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
Profilaxia		
1.1. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară prevede măsurile necesare pentru ameliorarea calității vieții pacientului și reducerea progresiei hepatitelor / cirozelor hepatice, prevenirea dezvoltării complicațiilor și mortalității din cauza lor.[2-5].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Examinarea obiectivă a pacienților cu hepatita cronică și ciroză hepatică virală B cu sau fără Delta, în vederea identificării factorilor de risc pentru agravarea și progresia acestor maladii. Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Limitarea (evitarea în cazul cirozei hepatice) consumului de alcool; ✓ Evitarea medicamentelor hepatotoxice (<i>fără prescripția medicului</i>) ✓ Vaccinarea antiHAV
1.2. Screeningul	Identificarea timpurie a persoanelor cu infecție cronică HBV oferă posibilitatea de a primi	Obligatoriu: [caseta 4,5, tabel 2,3] <ul style="list-style-type: none"> • Testarea HBsAg și antiHBsAg la toate persoanele trăitoare în țări cu prevalența HBsAg mai mare de 2%. • Screening-ul pacienților din grupa de risc și a membrilor familiilor

	<p>asistență și tratamentul necesar pentru a preveni sau întârzia progresarea bolii hepatice. Testarea mai oferă și oportunitatea de a corela intervențiile pentru reducerea transmiterii, prin consiliere privind conduitele riscante precum și acordarea articolelor de prevenire (cum ar fi seringile și acele sterile), inclusiv vaccinarea împotriva hepatitei B.[1-5]</p>	<p>pacienților cu AgHBs pozitiv (vaccinarea non-imunilor)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examinarea pacienților cu simptome de patologie hepatică evaluând parametrii biochimici, serologici și instrumentali (de etapă). <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Screeningul Ac. anti-HBc pentru a determina expunerea prealabilă la infecția cu VHB NU este recomandat ca test de rutină, dar este un test recomandat la pacienții cu HIV, care urmează să administreze terapie antivirală ant-VHC sau anti-cancer și alte terapii imunosupresive, sau dializă renală sau la donatorii/ recipientii de organe).
2. Diagnosticul		
<p>2.1. Suspectarea și confirmarea de diagnosticului de hepatită cronică și ciroză hepatică B cu sau fără Delta</p>	<p>Evaluarea datelor subiective, obiective, și parametrilor paraclinici [4-6, 13-18].</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Datele subiective și obiective [caseta 5, 6]. • Investigații paraclinice obligatorii și recomandate. [tabel 6] • Teste de diagnostic pentru infecția cronică virală B și Delta (în lipsa acestora la nivelul de asistență medicală primară [caseta 6] • Aprecierea gradului de activitate și gradului de fibroză hepatică (de etapă) [caseta 1, 2, 8 tabel 1].
<p>2.2. Decizia privind spitalizarea sau consultația altor specialiști.</p>	<p>Spitalizarea oportună ameliorează evoluția hepatitei cronice sau cirozei hepatice virale B cu sau fără Delta.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea preterapeutică a bolii hepatice [caseta 10] • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare [caseta 9]
3. Tratamentul		

3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului de viață și a alimentației reduce progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [2-5,12-13].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Recomandări privind modificările de comportament
3.2. Tratamentul medicamentos	Scopul: eradicarea infecției cu VHB și VHD, ameliorarea clinico-paraclinică, reducerea proceselor inflamatorii hepatice și reducerea riscului de progresie a fibrozei și cirozei hepatice și complicațiilor patologiei hepatice [1-4, 6,13].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Terapia antivirală individualizată (cu PegInterferonum alfa2a, PegInterferonum alfa2b sau analogii nucleoti(zi)dici) [caseta 10,11, tabel 8-11] • Terapia patogenetică a cirozei hepatice (hipertensiunii portale) – vezi Protocol clinic național <i>Ciroza hepatică</i>
4. Supravegherea și monitorizarea	Monitorizarea se va efectua conform fișei de monitorizare. Supravegherea se va efectua în comun cu medicul de familie [12-13]	<ul style="list-style-type: none"> • odată pe lună - pentru pacienții supuși interferonoterapiei, la finele terapiei și peste 12 săptăm de la finalizarea terapiei. • odată la 6 luni, pentru pacienții sub terapie cu analogi nucleoti (zi)dici. • odată în an – pentru pacienții fără terapie antivirală (în lipsa indicațiilor) și fără complicații (tabelul 14-16).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată

Descriere (măsuri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Scopul: aprecierea diagnosticului clinic și	<ul style="list-style-type: none"> • Criteriile de spitalizare [caseta 9]

	elaborarea tacticii terapeutice la pacienții cu diagnostic incert la etapele precedente sau cu complicații [1-3,10-13].	
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului	Confirmarea diagnosticului prin: datele subiective, obiective și paraclinice [3].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Datele subiective și examenul obiectiv [caseta 5, 10]. • Investigațiile paraclinice care nu pot fi efectuate [în condiții de ambulator (biopsia hepatică, laparoscopia)] • Aprecierea gradului de activitate, a gradului de fibroză hepatică și a caracterului evolutiv și de prognostic a maladiei [caseta 1, 2, 7, 8 tabel 1].
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului de viață și alimentar ameliorează procesul patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [18].	Recomandat: <ul style="list-style-type: none"> • Regim de staționar, care implică restricția activității fizice a bolnavilor cu un grad de activitate înalt sau cu complicații pe fondal de ciroza hepatică. • Regim alimentar individualizat, conform gradului de activitate, prezenței complicațiilor, comorbidităților, manifestărilor extrahepatice.
3.2. Tratamentul medicamentos	Scopul: diminuarea simptomaticei maladiei, ameliorarea funcției hepatice; înlăturarea viremiei B sau D, diminuarea gradului de activitate a procesului hepatic, diminuarea progresării procesului patologic hepatic și prevenirea complicațiilor, diminuarea mortalității din cauza hepatitelor cronice	Obligatoriu: [caseta 8-11, tabel 7] <ul style="list-style-type: none"> • Inițierea sau prelungirea (dacă a fost inițiat la etapa precedentă) a tratamentului antiviral (conform indicațiilor). • Terapia patogenetică a cirozei hepatice (hipertensiunii portale) – vezi PCN Ciroza hepatică

	și cirozelor hepatice, ameliorarea calității vieții [1-4, 11].	
4. Externarea	Elaborarea recomandărilor pentru medicul de familie și pacient.	Extrasul obligatoriu va conține: diagnosticul complet; rezultatele investigațiilor și ale tratamentului efectuat; recomandările explicite pentru pacient; recomandările pentru medicul de familie.

C. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.1.1 Clasificarea hepatitei cronice virale B

<p>Caseta 1. Gradul de activitate a procesului patologic în ficat Se evaluează conform expresivității sindromului de citoliză:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Activitate minimală – ALT și/sau AST ≤ 2 x limita superioară a valorilor normale (LSVN) • Activitate moderată – ALT și/sau AST de la 2 x LSVN până la 5 x LSVN • Activitate maximală – ALT și/sau AST ≥ 5 x LSVN. 	
<p>Caseta 2. Gradul de fibroză hepatică (Metavir) Absența fibrozei Fibroză portală stelată, fără septuri Fibroză portală, cu septuri rare Fibroză portală, cu septuri Ciroză</p>	<p>Gradul F 0 F 1 F 2 F 3 F 4</p>

Tabelul 1. Clasificarea cirozei hepatice după Child- Turcotte-Pugh

Manifestări	Punctaj		
	+ 1 punct	+ 2 puncte	+ 3 puncte
Ascită	Absentă	Moderată	Severă
Encefalopatie	Absentă	Stadiul I sau II	Stadiul III – IV
Albuminemie	>35 g/l	28-35 g/l	<28 g/l
Bilirubinemie	< 34,2 $\mu\text{mol/l}$ (<2 mg/dl)	34,2-51,3 $\mu\text{mol/l}$ (2-3mg/dl)	>51,3 $\mu\text{mol/l}$ (>3mg/dl)
Timp de protrombină (secunde > controlul)	< 4	4 – 6	> 6
Protrombina după Quick	>70%	40-70%	<40%
Timp de protrombină /raport internațional normalizat	<1.7	1.7 -2.3	>2.3

C.2. PROFILAXIA (PRIMARĂ, SECUNDARĂ, TERȚIARĂ)

C.2.1. Factorii de risc pentru Hepatita cronică cu virusul hepatitei B

Prevenirea hepatitei virale B se efectuează prin intermediul vaccinării cu vaccinul hepatitic B și imunoglobulina anti-hepatita B (HBIG) vezi PCN Hepatita acută virală B.

De reținut: Intervalul minim între administrarea primeia și a celei de a doua doze este de patru săptămâni. Dacă schema de vaccinare este întreruptă după prima doză, cea de-a doua doză va trebui administrată cât mai curând posibil, iar intervalul minim între a doua și a treia doză este de 8 săptămâni. Dacă doar cea de a treia doză a fost întârziată, ea va fi administrată cât mai curând posibil. Testarea va fi efectuată la 2-3 luni după administrarea ultimei doze de vaccin hepatitic B din schema completă de vaccinare, folosind o metodă ce permite determinarea concentrației anticorpilor anti-HBs (Ac anti-HBs). În cazul întârzierilor, tăierilor cu obiecte posibil contaminate, intervalul recomandat de vaccinare postexpunere (cu vaccin anti-VHB și imunoglobulina anti-VHB) este de ≤ 7 zile de la expunere, iar în cazul contactului sexual cu o persoană posibil infectată ≤ 14 zile de la expunere. Persoanele cu status imun normal care au fost testate post-vaccinal și sunt cunoscute cu o concentrație a Ac anti-HBs $\geq 10\text{mUI/ml}$ nu necesită profilaxie după expunere și nici urmărirea periodică pentru determinarea concentrației Ac anti-HBs.

Tabelul 2 Persoanele din grupul de risc

<i>Grupuri de risc</i>
<ul style="list-style-type: none">• Persoanele care folosesc medicamente și droguri injectabile• Recipienții de sânge și organe (transfuzii repetate de sânge, hemofilie, transplant de organe)• Lucrători medicali, expuși la inocularea accidentală cu sânge infectat• Persoane cu contacte sexuale neprotejate sau care aplică tatuaje, piercing, acupunctură• Persoane care se află în închisori și copii din case-internat• Persoane infectate cu HIV sau VHC• Persoane supuse hemodializei• Persoane cu elevarea inexplicabilă a aminotransferazelor• Persoane ce necesită terapie imunosupresivă• Persoane născute în zonele hiperendemice (>8% HBV), imigranții sau copiii adoptați• Femeile gravide• Contactii din focare de hepatite virale acute și cronice;• Persoanele care nu răspund la vaccinare contra HVB;• Bolnavii de tuberculoză primar depistați;• Bolnavii oncologici primar depistați;• Bolnavii cu alte boli sexual transmisibile (BST);

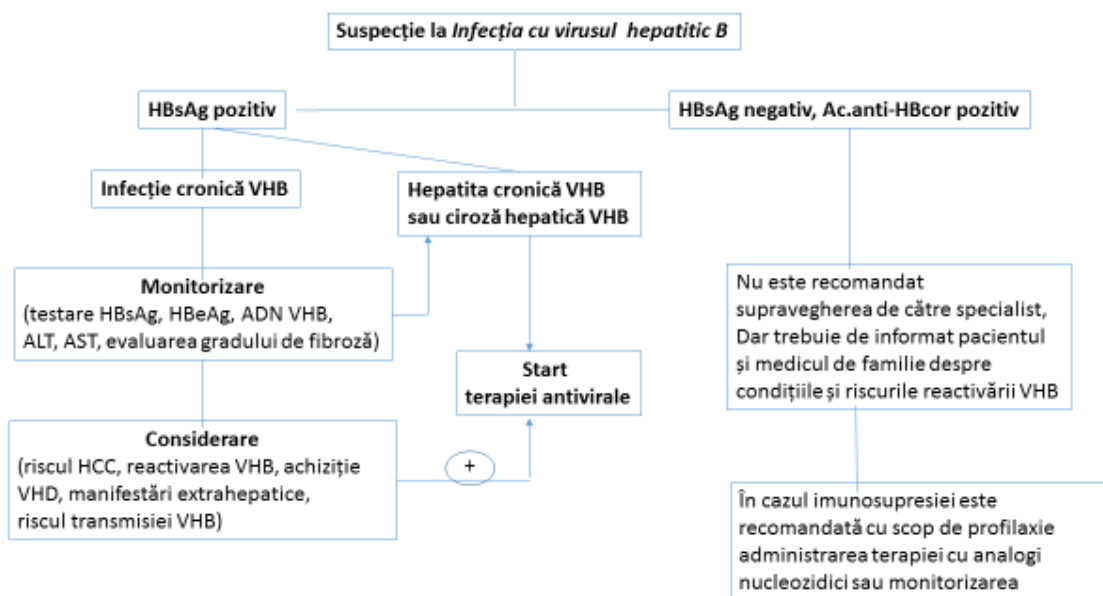


Fig. 1 Algoritm de monitorizare a hepatitei cronice virale B

C.2.2. SCREENINGUL HEPATITEI CRONICE CU VIRUSUL HEPATITEI B

Caseta 3. Consiliere PRE-test și POST-test (5 indici recomandați de OMS)

Consimțământ. Persoanele care sunt testate pentru hepatită virală B trebuie să dea consimțământul informat pentru a fi testate și consiliate. Consimțământul verbal este suficient. Trebuie informați despre procesul de testare și despre dreptul lor de a refuza. Furnizarea de informații despre testare și necesitatea consimțământului poate fi livrată într-un cadru de grup, cum ar fi educația pentru sănătate în grup, dar pacienții ar trebui să dea consimțământul în mod individual și privat. Personalul medical trebuie să explice cu atenție modul în care o persoană poate refuza testarea și să se asigure că nimeni nu-i constrânge să fie testați și fiecare persoană are o oportunitate privată de a renunța la testare.

Confidențialitate - asigurarea unei condiții confidențiale. Testarea trebuie să fie confidențială, ceea ce înseamnă că rezultatele nu vor fi dezvăluite nimănui fără acordul expres al persoanei testate. Confidențialitatea se aplică nu numai rezultatelor testelor și raportului privind starea hepatitei, ci și oricăror informații personale, cum ar fi informații privind comportamentul sexual și utilizarea drogurilor ilegale.

Consiliere. Informațiile pre-test pot fi furnizate într-un set de grup, dar toți oamenii ar trebui să aibă posibilitatea de a pune întrebări într-un cadru privat, dacă solicită acest lucru. Toate testele de hepatită trebuie să fie însoțite de consiliere adecvată post-test, pe baza rezultatului specific al testului de hepatită și a stării hepatitei raportate. Mecanismele de evaluare a calității, precum și supravegherea și sistemele de îndrumare ar trebui să fie instituite pentru a asigura furnizarea de calitate superioară.

Corectitudine. Oferirea unor servicii de testare de înaltă calitate, iar mecanismele de evaluare a calității ar trebui să asigure că oamenii primesc un diagnostic corect. Toate persoanele care primesc un diagnostic serologic pozitiv al VHB ar trebui să aibă un NAT (PCR) pentru a confirma prezența infecției virale și a evalua indicațiile lor de îngrijire și tratament înainte de începerea terapiei antivirale.

Conexiune. Legătura cu serviciile de prevenire, tratament și îngrijire ar trebui să includă urmărirea eficientă și adecvată, inclusiv prevenirea pe termen lung și sprijinul tratamentului persoanelor cu VHB. Asigurarea testării hepatitei virale în cazul în care nu există acces la îngrijiri sau o legătură slabă la îngrijire și tratament, are un beneficiu limitat pentru cei cu hepatită.

Tabel 3 Cine trebuie testat obligator pentru infecția cronică cu virusul hepatitei B

Abordarea obligatorie de testare	Recomandări
Testare în rândul populației generale	1. În localitățile cu o seroprevalență a HBsAg mai mare de 2% în rândul populației generale, se recomandă ca toți adulții să dispună de acces de rutină la testele serologice HBsAg și să li se ofere astfel de testare, ca parte componentă al serviciilor de prevenire, asistență și tratament.

<p>Testare de rutină în rândul gravidelor</p>	<p>2. În locațiile cu o seroprevalență >2% a HBsAg, în rândul populației generale, se recomandă ca testul serologic HBsAg să fie oferit în mod de rutină tuturor gravidelor în clinicile antenatale ca parte componentă a serviciilor de prevenire, asistență și tratare. Cuplurile și partenerii trebuie să beneficieze de testarea la VHB.</p>
<p>Testare bine-direcționată în rândul celor mai afectate populații (grupul de risc (tabel 2))</p>	<p>3. În toate localitățile (și fără a ține cont de faptul dacă este oferit prin intermediul testării bazate pe comunitate sau pe instituție), se recomandă testarea HBsAg fie oferită următoarelor persoane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adulți și adolescenți din populațiile cele mai afectate de infecția cu virusul hepatitic B (i.e. care fac parte fie din populația cu o seroprevalență înaltă de VHB sau care în trecut au fost expuși și/sau au parte de conduite cu risc înalt privind infecția HBV); • Adulții, adolescenții și copiii cu suspiciune clinică de hepatită virală cronică (i.e. simptome, semne, markeri de laborator); • Partenerii sexuali, copiii și alți membri de familie, a celor care sunt infectați cu VHB; • Lucrătorii medicali: în toate locațiile, se recomandă să fie oferit testul serologic HBsAg și vaccinarea împotriva hepatitei B să fie oferită tuturor lucrătorilor medicali care n-au fost vaccinați anterior • Persoanele din grupul de risc (tabel 2)
<p>Donatorii de sânge <i>Adaptat din Ghidul OMS existent din 2010 (Screening-ul sângelui donat pentru transfuzii privind infecțiile transmisibile</i></p>	<p>4. Screening-ul donatorilor de sânge trebuie să fie realizat în mod obligatoriu la HBsAg și anti-HBc (în legătură cu serviciile de asistență, consiliere și tratare pentru cei cu teste pozitive.</p>

Probele de ser pozitive pentru markeri de infecție cu VHB se recomandă a fi testate pentru VHD.

Prezența IgM anti-VHD și a IgM anti-HBc indică o coinfectie, iar prezența doar a IgM anti-VHD indică o suprainfecție la un caz de HVB cronică

Caseta 4 : Situații clinice când se suspectă și se testează infecția cu virusul hepatitei Delta

Când suspectăm și testăm infecția cu virusul Delta:

- În hepatita acută B (AgHBs pozitiv, antiHBcor IgM pozitiv) se recomandă de efectuat Ac. antiHDV IgM (ulterior la necesitate ARN HDV)
- În cazul activării hepatitei (manifestată prin teste biochimice sporite) la purtătorii cronici de AgHBs (excluzindu-se replicarea HBV) se recomandă de exclus superinfecția cu HDV (se testează Ac antiHDV sum sau antiHDV IgM)
- În cazul hepatitei cronice virale B, cu AgHBs pozitiv se recomandă de testat obligator marcherii serologici pentru HDV (Ac antiHDV)

Tabel 4 Cum testăm infecția cronică cu virusul hepatitei virale B

Subiect	Recomandări*
Ce teste serologice de utilizat	<ul style="list-style-type: none"> • Pentru diagnosticarea infecției cronice cu VHB în rândul adulților și copiilor (vârsta >12 luni), se recomandă un test serologic (fie în format de test rapid direct sau în format de imun dozare bazată pe laborator) care să întrunească standardele minime de calitate, siguranță și performanță (<i>atât privind sensibilitatea și specificitatea analitică, cât și clinică</i>) pentru a identifica antigenul de suprafață al hepatitei B (HBsAg). <ul style="list-style-type: none"> - În locațiile în care testarea de laborator existentă este deja disponibilă și accesibilă, imun dozarea bazată pe laborator este recomandată drept un format preferat de testare. - În locațiile cu acces limitat la testarea de laborator și/sau în populațiile în care accesul la testarea rapidă ar facilita legătura cu asistența și tratarea, se recomandă formatul test rapid direct pentru a îmbunătăți accesul.
Strategii de testare serologică	<ul style="list-style-type: none"> • În locațiile sau populațiile cu o seroprevalență HBsAg de >0,4%, se recomandă un singur test serologic pentru identificarea HBsAg, înainte de evaluarea ulterioară pentru ADN VHB și stadializarea bolii hepatice. • În locațiile sau populațiile cu o seroprevalență redusă HBsAg de <0,4%, poate fi analizată posibilitatea confirmării rezultatului pozitiv HBsAg prin aceiași imun dozare cu un pas de neutralizare sau un al doilea test diferit de test rapid direct pentru identificarea HBsAg.
Identificarea HBV ADN – evaluare pentru tratare	<ul style="list-style-type: none"> • Drept urmare directă a unui test serologic HBsAg pozitiv, se recomandă utilizarea testul cantitativ sau calitativ cu acid nucleic (NAT) pentru identificarea HBV ADN drept o strategie de preferat și pentru a ghida cine să fie tratat și cine nu.

C.2.3. CONDUITA PACIENTULUI CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ B CU SAU FĂRĂ ANTIGEN DELTA

Caseta 5 . Simptome subiective și examen obiectiv

70% dintre persoanele care suferă de hepatită cronică cu virusul hepatitei virale B sunt asimptomatice.

30% dintre pacienții cu hepatita cronică virală B pot prezenta sindroamele clinice: astenic, dyspeptic, algic, icteric și sindroame de manifestări extrahepatice (reumatologie, dermatologice, hematologie, endocrine, renale).

Simptomele caracteristice unor complicații ale bolii hepatice avansate sau decompensate sunt legate de disfuncția sintetică și hipertensiunea portal (vezi PCN Ciroza hepatică)

Examenul fizic de obicei nu prezintă modificări până la dezvoltarea hipertensiunii portale sau a boalii hepatice decompensate. Hepatomegalia de diferite grade este prezentă în circa 30% din cazuri, iar splenomegalia – în 10-15% din cazuri. Odată cu asocierea infecției virale Delta, simptomatologia patologiei hepatice devine mai evidentă, în special, hepatosplenomegalia și semnele de hipersplenism.

C.2.3.1. Investigațiile paraclinice

Caseta 6. Marcherii serologici care trebuie identificați în hepatita cronică cu virusul hepatitei virale B cu sau fără antigen Delta

AgHBs:

- o proteina de pe suprafata VHB;
- poate fi detectata in titruri mari in ser in timpul hepatitei acute sau cronice cu VHB;
- prezenta AgHBs, insotita de AgHBe pozitiv sau ADN-VHB pozitiv indica faptul ca persoana este infectioasa;
- la un organism uman imuno-competent, dupa infectie se produc Ac anti-HBs ca parte a raspunsului imun normal la infectie;
- Ag HBs este antigenul utilizat in producerea vaccinului hepatitic B;

AgHBe:

- proteina virală, prezența lor este interpretată pentru o stare de infecțiozitate înaltă și posibilitate de transmitere a infecției cu VHB la alte persoane
- prezența lor corelează cu replicativitatea VHB

Ac anti-HBe:

- prezența lor identifică persoanele cu un nivel redus de replicare a VHB
- pozitivitatea lor se determină și în boala hepatica indusă de VHB, varinata HBeAg negative (adică VHB nu exprimă HBeAg)

Ac anti-HBs:

- prezenta lor este interpretata ca vindecare si imunitate fata de VHB;
- apar, de asemenea, la o persoana care a fost vaccinata cu succes impotriva hepatitei B;

Ac totali anti-HBc:

- apar la debutul simptomelor in hepatita acuta cu virus B si persista toata viata;
- prezenta lor indica o infectie anterioara sau in curs cu VHB, intr-o perioada nedefinita;

IgM anti-HBc:

- pozitivitatea indica, in general, o infectie recenta cu VHB (sub 6 luni); este, insa, posibil sa apara si intr-o hepatita cronica, cu replicare virala

AND VHB:

- genomul viral al VHB, care poate fi identificat și cuantificat în ser, prin metoda de polimerizare în lanț (PCR) sau testul de determinare a acidului nucleic (NAT).

Tabelul 5. Lista de intervenții de diagnostic la nivel de asistență medicală primară

Intervențiile și procedurile de diagnostic la nivel de asistență medicală primară	
Obligativ	Recomandabil
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoleucogramă, trombocite • ALT, AST, bilirubina, albumina, protrombina 	<ul style="list-style-type: none"> • FA, GGTP • Colesterolul, trigliceride

<ul style="list-style-type: none"> • Markerii virali serologici: AgHBs, anti-HBsAg, anti-HDV (la pacienții cu AgHBs pozitiv), anti HCV • USG organelor abdominale • Scorul APRI * sau FIB-4 • Consultația gastroenterologului, hepatologului sau infecționistului – hepatolog, internistului 	<ul style="list-style-type: none"> • Glucoza • Ureea, creatinina • Analiza generală a urinei • Endoscopia digestiva superioara • ECG • microradiografia cutiei toracice
--	---

Notă:

***APRI** = (AST, ULN) x 100) / numărul de trombocite (10⁹/L) – utilizat în evaluarea fibrozei hepatice. <http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>

Tabelul 6. Lista de intervenții de diagnostic la nivel consultativ specializat

Intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel consultativ specializat	
Obligatori	Recomandabil
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoleucogramă, trombocite^a • ALT, AST, bilirubină, albumină, protrombină, colinesteraza serică, GGTP, fosfatază alcalină^a • Screening serologic: AgHBs, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-Hbe, anti HDV^a, antiHAV, anti-HCV (dacă nu au fost efectuate la nivel de asistență primară) • Ag HBs cantitativ • α-fetoproteina • USG organelor abdominale ^a • Evaluarea non-invazivă fibrozei hepatice – Fibroscan ori FIB-4 • ADN VHB cantitativ* pentru pacienții cu AgHBs pozitiv • ARN HDV cantitativ – pentru pacienții cu antiHDV pozitiv 	<ul style="list-style-type: none"> • Fe seric, feritina, ceruloplasmina • Ureea, colesterolul, glucoza • ADN VHB, test cantitativ pentru alte categorii de pacienți, decât cei eligibili terapeutic. • Anti VHC, anti HIV-1, anti HIV-2 • Hormonii tiroidieni: T3, T4, TSH**. • USG Doppler Duplex color a sistemului portal • EGDS sau R-scopia stomacului și esofagului^a • Tomografia computerizată or Rezonanța magnetică nucleară a organelor abdominale (ficatului, splinei) in cazul suspectarii unei formatiuni de volum hepatic • ECG, microradiografia cutiei toracice

Notă:

^a - se recomandă aceste investigații doar dacă nu au fost efectuate recent la nivel de etapa precedentă (de asistență medicală primară)

*-se recomandă la pacienți eligibili pentru TAV

**-pacienții supuși pentru TAV cu IFN

Tabelul 7. Lista de intervenții de diagnostic obligatorii la nivel de staționar

Intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel spitalicesc	
Obligatori	Recomandabil
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoleucogramă, trombocite • ALT, AST, bilirubină, albumină, protrombină, INR, gGTP, fosfatază alcalină, colinesteraza, colesterol^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Fier seric, HDLC, LDLC • Ac antitireoglobulină (Anti-TG), Ac antiperoxidază tiroidiană (Anti-TPO) • Crioglobuline, IgA, IgG, IgM

<ul style="list-style-type: none"> • ADN VHB cantitativ ^{a,*} • ARN HDV cantitativ – pentru pacienții cu antiHDV pozitiv^a • urea, glucosa^a • ANA, antiLKM, AMA^{a,***} • Nivelul hormonilor tiroidieni: TSH, T3, T4^{***} • ECG, • USG organelor + Dopler Duplex Color a sistem portal ^a • EGDS sau Rn-scopia esofagului și a stomacului^a • Evaluarea scorului Child-Pugh^b pentru pacienții cu ciroză hepatică 	<ul style="list-style-type: none"> • Microradiografia cutiei toracale • Tomografia computerizată sau Rezonanța magnetică nucleară a organelor abdominale (ficatului, splinei) în caz de suspexie de formație de volum hepatic • Biopsia hepatică sub control ecografic cu examen histologic ulterior^{**}
---	--

^a - *se recomandă aceste investigații doar dacă nu au fost efectuate recent la nivel de etapa precedentă (consultativ-specializată)*

^b - *Scorul Child-Pugh în ciroza hepatică - pentru estimarea pronosticului cirozei hepatice. 5 - 6 puncte - clasa A (supraviețuire la 1 an – 100%), 7-9 puncte – clasa B (supraviețuire la 1 an – 80%), > 10 puncte – clasa C (supraviețuire la 1 an – 45%)*

**-se recomandă la pacienți eligibili pentru TAV*

***-este recomandabil pentru pacienți noneligibili pentru TAV, dar sunt incluși în lista de așteptare și supuși pentru monitorizare, precum și persoanelor incerte în diagnosticul clinic*

****-pacienții supuși pentru TAV cu IFN*

C.2.3.2. Descrierea metodelor și a tehnicilor

Caseta 7. Evaluarea invazivă a fibrozei hepatice

- **Biopsia ficatului**, cu examenul histologic al biopsatului se recomandă în diagnosticul hepatitei cronice sau cirozei hepatice, evaluând cu precizie gradul de afectare hepatică, în special fibroza hepatică (A1). Pentru a fi considerat adecvat, fragmentul biopsic trebuie să aibă o lungime de 20-25 mm, un diametru de 1,2-1,3 mm și să conțină cel puțin 11 spații porte complete.
- ✓ Biopsia hepatică se efectuează în instituțiile medicale specializate și numai în lipsa contraindicațiilor: tulburări de coagulare, insuficiență severă pulmonară, cardiacă, patologia pleuropulmonară pe dreapta (pleurezii, empiem, abces, pleuropneumonie), colangită septică, icter mecanic, peritonită, ascită avansată, leucemii, trombocitopenie severă etc.
- ✓ *Biopsie hepatică este recomandată doar la pacienții cu diagnostic incert!*
- ✓ Evaluarea fibrozei hepatice și necroinflamației se efectuează prin utilizarea diverselor scoruri: Knodell, Ishac, Metavir.

Caseta 8. Evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice

Testele noninvazive de evaluare a fibrozei hepatice sunt accesibile, informative, pot fi recomandate la orice nivel de asistență medicală, fără careva riscuri, de cost redus. Aceste metode au specificitate înaltă, sensibilitate redusă în cazul cirozei hepatice.

Scorul APRI (raportului (AST (ULN) x 100) / număr trombocite (10⁹/l)). Valoarea APRI > 2, ne indica ciroza hepatică, < 2 - fibroza hepatică F2, F3, fără ciroză.

Scorul FIB-4 = (vârsta (ani) x AST (IU/l) / număr trombocite (10⁹/l) x ALT (IU/l)). Este

validat doar pentru fibroza și nu este validat pentru ciroza.

Fibromax. Rezultatele FibroMax sunt exprimate pe scale numerice. Este puțin sensibilă în diferențierea stadiilor de fibroză ușoară-moderată (F2, F3)

FibroScan. Rezultatul examinării este o medie a 10 testări succesive (validate de aparat) și se exprimă după următoarea scală:

- fibroză grad 0-1 (F0-F1): < 7,1 kPa
- fibroză grad 2 (F2): 7,1-9,5 kPa
- fibroză grad 3 (F3): 9,5-13 kPa
- fibroză grad 4 (F4): > 13 kPa

C.2.4. Criterii de spitalizare

Caseta 9. Criteriile de spitalizare al pacienților cu hepatita cronică și ciroză hepatică virală B cu sau fără Delta:

- Hepatita cronică virală B cu sau fără antigen Delta cu activitate maximală asociată cu manifestări extrahepatice (endocrine, reumatologice, hematologice, renale, alte boli hepatice) pentru aprecierea tacticii terapeutice.
- Hepatita cronică virală B cu sau fără antigen Delta, care au dezvoltat reacții adverse semnificative pe fondalul tratamentului antiviral (sau care au dezvoltat rezistență la TAV) pentru selectarea adecvată a tratamentului.
- Hepatita cronică (sau ciroză hepatică) virală B cu sau fără antigen Delta cu suspjecție de carcinom hepatocelular (formațiune tumorală identificată prin metodă imagistică +/- nivel sporit al alfa-fetoproteinei) pentru evaluarea diagnosticului clinic și identificarea tacticii terapeutice.
- Ciroza hepatică virală B cu sau fără antigen Delta cu progresarea rapidă a hipertensiunii portale/hipersplenismului pentru evaluarea indicațiilor pentru transplant hepatic sau splenectomie.
- Necesitatea intervențiilor și procedurilor de diagnostic, care nu pot fi executate în condiții de ambulatoriu (laparoscopia, biopsia ficatului, colangiografia endoscopică retrogradă etc.).

C.2.5.. Tratamentul

Tabel 8 Obiectivele tratamentului antiviral în hepatita cronică virală B cu sau fără antigen Delta

Obiectivele terapiei HCV B cu sau fără antigen Delta	
-	Îmbunătățirea supraviețuirii și a calității vieții prin prevenirea evoluției bolii și dezvoltarea carcinomului hepatocelular
-	Prevenirea transmiterii infecției cronice virale B de la mamă la făt,
-	Prevenirea reactivării hepatitei cronice virale B și preveniți
-	Tratarea manifestărilor extrahepatice asociate cu VHB/VHD

Tabel 9. Tipurile de răspuns al terapiei antivirale

Recomandări		
- Punctul final al TAV Supresia îndelungată a ADN VHB	Evidență I	1
- Punctul real (valoros) al TAV Pierderea HBeAg (cu sau fără seroconversia și apariția antiHBeAg) la pacienții cu hepatita cronică virală B,	Evidență II-1	1

varianta HbeAg pozitivă		
- Puncta adițional al TAV Normalizarea ALT (răspunsul biochimic)	Evidență II -1	1
- Punctul optimal Pierderea HbsAg (cu sau fără seroconversia HbsAg în anti-HBsAg)	Evidență II-1	1

C.2.5.1 Schemele de tratament

Tabelul 10 . Preparate antivirale recomandate in terapia hepatitei cronice virale B cu sau fără VHD

Agentul antiviral	Eficacitate anti VHB	Bariera de rezistență	Dosaj	Durata
Peginterferonum alfa2a or PegInterferonum alfa2b	Moderată	Nu este aplicabilă	180 mg/zi, odată în săptămână 1.5 mcg/kg/ masa corp/ săptămână	48 săptămâni (> 48 săptămâni in hepatita cronică virală Delta) 48 săptămâni (> 48 săptămâni in hepatita cronică virală Delta)
Analogi nucleoti(z)idici de I-ă linie				
Tenofovirum	Înaltă	Înaltă	300 mg /zi, per os	Până la seroconversia HBsAg în antiHBs
Entecavirum	Înaltă	Înaltă	0.5 mg/zi, per/os	Până la seroconversia HbsAg în antiHBs

Nota: În hepatita cronică virală Delta sunt recomandate doar interferonele (Interferon alfa standard sau PegInterferon alfa2a sau PegInterferon alfa 2b).

Tabelul 11. Posologia analogilor nucleoti(z)idici la pacienții cu hepatita cronică sau ciroza hepatică virală B în funcție de afectarea renală

Medicamentul	CrCl ≥ 50 ml/min	CrCl 30-49 ml/min	CrCl 10-29 ml/min
Tenofovirum	300 mg în 24 ore	300 mg fiecare 48 de ore	300 mg fiecare 72-96 ore
Entecavirum	0.5 mg zilnic	0.25 mg zilnic, or 0.5 mg fiecare 48 ore	0.15 mg zilnic or 0.5 mg fiecare 72 ore
Entecavirum la pacienții cu ciroză decompensată	1 mg zilnic	0.5 mg zilnic or 1 mg fiecare 48 de ore	0.3 mg zilnic or 1 mg fiecare 72 ore

Caseta 10. Evaluarea preterapeutică a bolii hepatice

- Toate rudele de gradul I și partenerii sexuali ai pacienților cu hepatită virală cronică B trebuie sfătuiți să fie testați serologic pentru markeri ai VHB (AgHBs, anti-HBc, anti-HBs); în cazul în care sunt negativi pentru acești markeri, urmează să fie vaccinați (A1).
- Sunt necesare:
 1. Evaluarea gradului de severitate a bolii hepatice, care ar trebui să includă: markeri biochimici, inclusiv aspartataminotransferaza (AST) și alaninaminotransferaza (ALT),

<p>gama-glutamil transpeptidaza (GGTP), fosfataza alcalină, bilirubina, albumina serică și globulinele din sânge, timpul de protrombină, INR și ecografia hepatică (A1). O scădere progresivă a concentrațiilor serice de albumină, protrombina și / sau creșterea gamaglobulinei și prelungirea timpului de protrombină, adesea însoțite de scăderea trombocitelor, sunt observate, cind dezvoltat ciroza hepatică.</p> <p>2. ADN VHB (cantitativ) seric ar trebui să fie exprimat în UI/ml, ceea ce asigură comparabilitatea; lucrul cu același test ar trebui să fie utilizat pentru același pacient, planificat pentru TAV și în timpul monitorizării pentru a evalua eficacitatea antivirală. Valorile din copii / ml pot fi convertite la UI/ml, prin împărțirea cu un factor de 5.</p> <p>3. Alte cauze de boli hepatice cronice ar trebui să fie sistematic căutate, inclusiv coinfecții cu VHD, VHC și / sau cu HIV (A1). Pacienții cu infecție cronică cu VHB urmează să fie testați: Anti-HAV, în cazul rezultatului negativ se recomanda vaccinarea contra virusului hepatitei A. Trebuie să fie evaluate comorbiditățile, inclusiv alcoolice, autoimune, boli metabolice hepatice (inclusiv ereditare), cu steatoză hepatică sau steatohepatită (A1).</p>
--

Tabelul 12. Indicații către terapia antivirală

<p>Indicații către terapia antivirală a pacienților cu hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală B</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toți pacienții cu hepatita cronică virală B (HBeA pozitivi sau HBeAg negativi), cu ADN VHB > 2000 Ui/ml, ALT > ULN, și/sau fibroză și necroinflamație moderată – trebuie tratați (grad de evidență I, grad de recomandare 1); • Pacienții cu ciroză hepatică compensată sau decompensată, independent de nivelul viremiei (ADN VHB detectabil) și de valoarea ALT – trebuie tratați (grad de evidență I, grad de recomandare 1); • Pacienții cu hepatită cronică virală B, cu ADN VHB > 20000 Ui/ml și valoarea ALT > 2xULN, independent de gradul de fibroză – trebuie tratați (grad de evidență II-2, grad de recomandare 1) • Pacienții cu hepatita cronică virală B, HBeAg pozitivă, cu nivelul ALT persistent normal și cu viremie ADN VHB înaltă, cu vârsta mai mare de 30 de ani – trebuie tratați, independent de severitatea leziunilor histologice (grad de evidență III, grad de recomandare 2), • Pacienții cu hepatita cronică virală B (HBeAg pozitivi sau HBeAg negativi) cu istoric familial de cancer hepatocelular, or ciroză hepatică și manifestări extrahepatice – trebuie tratați chiar dacă nu includ toate indicațiile obligatorii (grad de evidență III, grad de recomandare 2).
<p>Indicații pentru tratament antiviral/ cu analogii nucleoti(z)idici</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prioritar: adulții cu ciroză hepatică VHB (cu sau fără antigen Delta) compensată or decompensată (APRI > 2, F-4) trebuie tratați, indiferent de valorile ALT, statutul AgHBe sau nivelul ADN VHB (inclusiv și cei cu ARN VHD pozitiv). • Se recomandă pentru adulții cu hepatită cronică cu HBV (cu sau fără antigen Delta), fără ciroză hepatică (APRI < 2, F < 4), dar cu vârsta > 30 ani, cu valoarea ALT persistent abnormală și nivel de AND HBV > 2000 UI/ml), indiferent de statutul AgHBe. <p>La decizia pentru tratamentul antiviral se poate de luat în considerație: vârsta, antecedentele de HCC sau ciroză în familie și manifestările extrahepatice (vasculita și glomerulonefrita), boli asociate hematologice, autoimune.</p>
<p>Indicații pentru tratament antiviral cu Interferon</p>

Pacienții cu hepatita cronică și ciroza hepatică virală B (cu sau fără antigen Delta): vârsta tânără, ALT > limita de sus a valorii normale, grad de necroinflamatie >A2, F 2-3, ADN VHB >2000 UI/ml, În lipsa cirozei hepatice subcompensate or decompensate, în lipsa contraindicațiilor

Monitorizarea pacienților cu hepatita cronică, ce nu întrunesc criteriile pentru terapia antivirală:

- ✓ Pacienții cu APRI < 2, ALT – valori normale, AND VHB < 2000 UI/ml;
- ✓ Pacienții cu HBV cu: vârsta <30 ani, fără ciroza hepatică, cu ADN HBV > 20000 UI/ml, ALT persistent normal
- ✓ Pacienții cu HBV, vârsta <30 ani, AgHBe negativ, ADN HBV fluctuant 2000 – 20000 UI/ml, ALT fluctuant

Acești pacienți vor fi monitorizați de medicul specialist: gastroenterolog/hepatolog, infecționist pentru detectarea oportună a indicațiilor către terapia antivirală.

Notă:

Se utilizează diferite criterii de ADN VHB pentru inițierea TAV: pentru pacienți din rasa caucaziană cu nivelul ADN VHB - 2×10^3 UI/mL și vârsta > 30 ani (conform recomandărilor EASL); pentru pacienți din rasa asiatică ADN VHB 2×10^4 UI/mL și vârsta > 40 ani (conform recomandărilor APASL/AASLD).

Tabel 13. Tipuri de răspuns la tratamentul cu interferon

Lipsa de răspuns	- scăderea viremiei cu cel mai puțin 2 log 10 față de valoarea inițială după 24 spt de tratament
Răspuns virusologic	- scăderea viremiei cu cel puțin 2 log 10 față de valoarea inițială după 24 spt de tratament - viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de săptămâni de terapie
Răspuns serologic	- seroconversie în sistem HBe pentru pacienții HBe pozitivi - seroconversie HBs pentru pacienții HBe negative
Lipsa de răspuns	- scăderea viremiei cu cel mai puțin 2 log 10 față de valoarea inițială după 24 spt de tratament
Răspuns virusologic	- scăderea viremiei cu cel puțin 2 log 10 față de valoarea inițială după 24 spt de tratament - viremie HBV sub 2000 ui/ml la 48 de săptămâni de terapie

Caseta 11. Contraindicațiile tratamentului cu IFN

- Hepatita autoimună sau alte boli autoimune
- Ciroză hepatică decompensată
- Afecțiuni asociate severe (cardiace, renale, psihice)
- Stări imunodeficitare
- Boli tiroidiene
- Recipienții de transplant renal, cardiac, pulmonar
- Diabet zaharat, necontrolat medicamentos
- Consumatorii de droguri
- Hipersensibilizate la IFN
- Sarcina. Tratamentul are efect teratogen, de aceea este obligatorie contracepția în timpul tratamentului și 6 luni după el

Caseta 12. Efecte adverse ale terapiei cu IFN

- După injectarea Peg INF- α pot să apară simptome asemănătoare gripei, ușor de controlat cu paracetamol; tind să se atenueze după 4–6 săptămâni de tratament.
- ✓ Efecte adverse comune: oboseală severă, depresie, iritabilitate, tulburări de somn, reacții la nivelul tegumentelor și dispnee.
- ✓ Efecte adverse rare: reacții autoimune, infecții bacteriene, boli interstițiale pulmonare, neuroretinită, aplazia măduvei osoase, trombocitopenie idiopatică, convulsii, etc.

Tabelul 14. Durata și criteriile de stopare a terapiei antivirale

Durata finită	Durata indefinită	Re-tratament
<p>Interferonoterapia: Terapia cu PegInterferon alfa2a durează 48 de săptămâni (pacienții cu HBV)</p> <p>Analogii nucleoti(z)idici:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Durata ideală de tratament este până la atingerea seroconversiei HBsAg în anti-HBs - Durata reală de tratament pentru pacienții cu AgHBe pozitiv, care se va finaliza la obținerea seroconversiei AgHBe în antiHBe (prelungindu-se încă 12 luni după obținerea seroconversiei, apoi STOP-terapie) 	<p>Interferonoterapia: La pacienții cu hepatita delta (grad de fibroză F1-F3), PegInterferon alfa2a or alfa2b va fi recomandat pe o durată > de 48 săptămâni (stopat individualizat, la negativarea ARN HDV)</p> <p>Durata indefinită este aplicabilă doar pentru terapia cu analogii nucleoti(z)idici la pacienții cu HBV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu AgHBe pozitiv, care nu dezvoltă seroconversia în anticorpi anti-HBe • Bolnavii cu AgHBe negativ • Pacienții cu ciroză, indiferent de statutul AgHBe și de seroconversia în anti-HBe în timpul tratamentului 	<p>Se recomandă în cazul relaps-ului, în cazul semnelor de reactivare (pozitivarea AgHBs or AgHBe, creșterea ALT sau detectarea ADN VHB).</p>

Tabelul 15. Tipuri de răspuns terapeutic la analogii nucleozidici/nucleotidici.

Tip de răspuns	Definiție
Lipsa de răspuns	Lipsa scăderii cu cel puțin 1 log 10 după 12 spt de terapie a viremiei Lipsa scăderii cu cel puțin 2 log 10 după 24 spt de terapie a viremiei
Răspuns virusologic	Viremie nedetectabilă după 48 spt de terapie
Răspuns parțial	Scăderea cu mai mult de 2 log a viremiei VHB fără obținerea nedetectabilității la 24 de săptămâni de terapie

Caseta 13. Tratamentul eșecului terapeutic (răspunsul virusologic parțial, non-responderii sau spargerea terapeutică)

Recomandări:

- Rezistența la lamivudină: trecerea la tenofovir (a se adăuga adefovir în cazul în care tenofovirusul nu este disponibil) (B1).

- Rezistența la adefovir: dacă pacientul a fost naiv pentru AN înainte de adefovir, a se trece la entecavir sau la tenofovir (B1); entecavirul poate fi de preferat la astfel de pacienți cu viremie mare (C2). Dacă pacientul a avut înainte rezistență la lamivudină, a se trece la tenofovir și a adăuga un analog nucleozidic (C1).
- Rezistența telbivudină: trecere la tenofovir sau adăugare de tenofovir (se adaugă adefovir, dacă tenofovirusul nu este disponibil) (C1).
- Rezistența la entecavir: trecere la tenofovir sau adăugare de tenofovir (se adaugă adefovir, dacă tenofovirusul nu este disponibil) (C1).
- Rezistența la tenofovir: asemenea rezistență nu a fost detectată până în prezent și, prin urmare, nu există experiență, dar se pare rezonabil de a adăuga entecavir, telbivudină, lamivudină sau emtricitabină, dacă rezistența la tenofovir este confirmată (C2). O trecere la entecavir poate fi suficientă în cazul în care pacientul nu a fost tratat cu lamivudină în trecut, adăugarea de entecavir poate fi opțiunea preferată pentru bolnavii cu rezistență anterioară la lamivudină (C2).

Caseta 14. Tratamentul pacienților cu hepatitei cronice B coinfectați cu VHC

- La pacienții infectați cu VHB, coinfecția cu VHC accelerează progresarea bolii de ficat și crește riscul de HCC. VHB și VHC se reproduc (replică) în aceleași hepatocite, fără interferențe. O parte dintre acești pacienți pot avea niveluri serice de ADN VHB fluctuante, indicând astfel necesitatea de evaluare longitudinală a încărcăturii virale, înainte de a începe orice tratament cu antivirale, pentru a clarifica rolul patogenetic respectiv al fiecărui virus.
- În cazul coinfectațiilor (VHB+VHC) nivelul ADN VHB este adesea scăzut sau nedetectabil și VHC este responsabil pentru activitatea hepatitei cronice la majoritatea pacienților, deși aceasta este variabilă, probabil, din cauza unor mecanisme indirecte mediate de răspunsuri înnăscute și / sau imunitar-adaptative ale gazdei. Astfel, pacienții trebuie să primească, de obicei, un tratament pentru VHC (B1). Ratele de răspuns virologice susținut pentru VHC sunt, în general, comparabile cu cele de la pacienții cu monoinfecție cu VHC.

Există un risc potențial de reactivare a VHB în timpul tratamentului sau după clearance-le VHC. Prin urmare, este necesar de monitorizat ADN VHB. Orice reactivare a VHB trebuie apoi tratată cu AN (B1).

Caseta 15. Tratamentul hepatitei cronice virale B în sarcină

- În cazul pacientelor de vârstă fertilă, înainte de inițierea terapiei HBV, trebuie discutată planificarea familiei. Pacienta trebuie informată despre siguranța tratamentului într-o posibilă sarcină (A1).
- (PEG-)INF este contraindicat în sarcină (grad de recomandare 1).
- Lamivudina, adefovirul și entecavirul sunt clasificate de FDA ca medicamente în timpul sarcinii de categoria C, iar telbivudina și tenofovirusul – în categoria B.
- Siguranța entecavirusului în sarcină nu este cunoscută.
- **Tenofovirusul trebuie considerat de primă intenție**, pentru că are un profil mai bun de rezistență și mai multe date de siguranță la paciente însărcinate HBV- pozitive (B1).
- La o pacientă de vârstă fertilă, fără fibroză avansată, care planifică o sarcină în viitorul apropiat, este prudent să fie amânată terapia, până când copilul se naște (grad de recomandare 1).
- La o pacientă de vârstă fertilă, cu fibroză avansată sau ciroză, care acceptă o "sarcină planificată" în viitor, (PEG-)INF poate fi încercat, deoarece tratamentul are o durată finită (grad de recomandare 1).

- Pe parcursul terapiei cu (PEG-)INF, este necesară o contracepție eficientă. Dacă tratamentul cu (PEG-)INF nu este posibil sau a eșuat, terapia cu AN trebuie inițiată și menținută chiar și în timpul unei sarcini viitoare (grad de recomandare 2). Tenofovirul este cea mai rezonabilă alegere pentru aceste paciente (grad de recomandare 1).
- Dacă o pacientă rămâne însărcinată neașteptat în timpul terapiei anti-HBV, indicațiile de tratament trebuie reevaluate (grad de recomandare 1). Aceleași indicații se aplică și pacienților care sunt diagnosticate cu HCV B în timpul sarcinii (grad de recomandare 1).
- Prevenirea transmiterii perinatale a HBV, care se consideră că are loc, mai ales, la naștere, este bazată, de obicei, pe o combinație de imunizare activă și pasivă cu imunoglobulina anti-hepatita B (HBIg) și vaccinarea VHB. Totuși, această strategie poate fi ineficientă la o proporție de nou-născuți de la mame cu viremie înaltă (ADN HBV seric > 10⁶⁻⁷ IU/ml) și frecvent HBeAg-pozitive, care prezintă un risc >10% de transmitere verticală, în ciuda profilaxiei cu IgHB și a vaccinării. Mamele cu aceste concentrații de ADN HBV trebuie informate că utilizarea unui AN pentru a reduce viremia poate crește eficacitatea HBIg și a vaccinării (grad de recomandare 1).
- Telbivudina (FDA: B), lamivudina (FDA: C) și tenofovirul (ca agent potent din categoria B a FDA) pot fi folosite pentru prevenirea transmiterii perinatale și intrauterine a HBV, în ultimul trimestru de sarcină, la paciente HBsAg-pozitive cu nivel înalt de viremie (AND HBV seric >10⁶⁻⁷ IU/ml) (grad de recomandare 11). Dacă AN este administrat numai pentru prevenirea transmiterii perinatale, tratamentul poate fi întrerupt în timpul primelor 3 luni după naștere (grad de recomandare 1).
- AgHBs poate fi detectat în laptele matern, dar alăptarea nu poate fi contraindicată pentru mamele HBsAg pozitive. Tenofovirul este detectabil în lapte, dar biodisponibilitatea orală este redusă, deci sugarii sunt expuși la concentrații mici.

Tabel 16. Tratamentul hepatitei cronice virale B în sarcină

Recomandări	Grad de evidență/recomandare
Screeningul HBsAg în I trimestru de sarcină este obligatoriu	I
La femeile de vîrstă fertilă fără fibroză avansată, care planifică sarcină în viitorul apropiat, este prudent de a amâna terapia până se naște copilul	II-2
La gravidele, cu fibroză avansată este recomandabilă terapia cu Tenofovir	II-2
La gravidele care deja sunt pe tratament antivirală cu analogi nucleozidici, trebuie să schimbe preparatul antiviral pe Tenofovir	II-2
La toate fravidele cu ADN HBV > 200000 UI/ml or HbsAg > 4 log zecimali UI/ml, tratamentul cu Tenofovir trebuie inițiat în săptămâna a 24-28 de gestație și să continue până l 2 săptămâni după nașterea copilului	I
Alăptarea copilului nu este contraindicată în cazul mamelor cu HbsAg pozitiv care nu urmează tratament antiiral sau sunt pe tratament cu Tenofovir	III

Caseta 16. Pacienții la dializa și transplant renal

- ✓ VHB este raspandita la persoanele cu boală renală în stadiu terminal, inclusiv la recepienți de transplant renal, care ar trebui sa fie testate pentru infecția cu VHB, si

<p>persoane VHB-seronegativi - vaccinate.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ <i>Analogii recomandabili: tenofovir și entecavir necesita ajustare dozajului și ar trebui să fie utilizate cu precauție la persoanele cu insuficiență renală sau la pacienții cu transplant renal. Funcția renală trebuie să fie monitorizată în timpul tratamentului antiviral.</i> ✓ Deteriorare neașteptată a funcției renale în timpul tratamentului antiviral poate necesita o schimbare de tratament sau ajustare suplimentară a dozei. ✓ Terapia cu IFN nu este recomandată la pacienții cu transplant renal din cauza riscului de reject. ✓ Toate persoanele HBsAg pozitive planificate la transplant renal au nevoie în tratament profilactic antiviral cu analogi nucleozici pentru prevenirea reactivării VHB.

Tabelul 17. Monitorizarea tratamentului antiviral la pacienții cu hepatită cronică și ciroză hepatică compensată virală B cu sau fără HDV

	La inițierea terapiei AV	În timpul terapiei AV	După terapia AV
Hemograma, trombocitele ALT, AST, albumina, uree, creatinina	obligator	la săptămâna 1, 2 și 4, apoi la fiecare 4-8 săptămâni (în cazul interferonoterapiei) odată la 3-6 luni (în terapia cu analogii nucleotici)	la fiecare 3 luni timp de 1 an, apoi o dată pe an (după interferonoterapie) de 2 ori per an (după terapia cu analogi)
HBs Ag cantitativ,	recomandabil	- Pre-terapie - la 12 spt (pacienții la PEG IFN), scăderea titrului AgHBs cu 10 UI/ml între 12 - 24 săptăm. – factori pozitivi de pronostic	La fiecare 6 luni timp de un an Un nivel <100 UI / ml timp de șase luni consecutive ar putea fi un marker al unui răspuns susținut după finalizarea tratamentului.
AgHBe, anti-HBe,	obligator,	la fiecare 6 luni	la fiecare 6 luni timp de 1 an, apoi o dată pe an
ADN VHB cantitativ, (la necesitate, și ARN VHD cantitativ)	obligator	ADN VHB cantitativ – reducerea ADN VHB cu 2 log 10 între a 5-a și a 32-a săptămână	ADN VHB (cu/fără ARN VHD) se va testa la finalul terapiei, peste 24, 48 săptămâni după sistarea terapiei antivirale, apoi în cazul apariției semnelor de reactivare virală)
APRI (la nivel medic de familie) Fibromax la nivel medic specialist	Obligator		APRI – la finele terapiei, peste 1 an după finalizarea terapiei Fibromax – la finele terapiei, și după necesitate

Evaluarea funcției renale, prin măsurarea creatininei serice și estimarea ratei filtrației glomerulare (eGFR)*, clearance-ul creatininei (CrCl)	Obligător pentru pacienții sub tratament cu analogii nucleozidici, în special tenofovir, entecavir	Pentru pacienții cu risc înalt de disfuncție renală, se va efectua analiza generală a urinei (aprecierea proteinuriei, hematuriei), creatinina serică, rata filtrației glomerulare individualizat (în funcție de rezultatele obținute) Pentru pacienții fără risc de toxicitate renală – analiza generală de urină, rata filtrației glomerulare se va efectua odată-n an. La nivelulul CrCl <50 mL/min terapia se va stopa!	La sfîrșitul terapiei cu analogi nucleozidici se va recomanda analiza de urină, rata filtrației glomerulare, creatinina serică
---	--	--	--

Nota: $*eGFR = (140 - age) \times (wt \text{ in kg}) \times 0.85 / (72 \times Cr \text{ in mg}\%)$

C.2.6. Supravegherea pacienților

Tabelul 18. Supravegherea pacienților cu hepatita cronică și ciroză hepatică virală B cu sau fără VHD de către medicul de familie

Intervenții și proceduri de diagnostic	Indicații	Frecvența
Obligatoriu		
Consultația gastroenterologului, hepatolog/infecționist	Evidența evoluției bolii hepatice, progresării activității și fibrozei hepatice	odată/an (în cazul fibrozei moderate (F1-F2)) și de 2 ori per an în fibroza severă (F3-F4)
Hemoleucogramă, trombocite	Evaluarea gradului de activitate și screeningul complicațiilor	2 ori/an
ALT, AST, bilirubină, INR, albumină		2 ori/an
ADN VHB, test cantitativ ARN VHD, test cantitativ	Ghidarea tratamentului antiviral, aprecierea răspunsului viral în finalul tratamentului și „răspunsul virusologic susținut” .	La 24 săptămâni de la inițierea tratamentului antiviral, la finalul tratamentului și peste 24 săptămâni după sistarea tratamentului antiviral
AntiHDV, Anti HCV	Depistarea la timp a altor infecții hepatice	La suspjecție clinică
α-fetoproteina	Screeningul cancerului hepatic primar	Odată la 6 luni/ pentru pacienții cu fibroză hepatică severă (F3, F4) și odata pe an la persoanele cu

		fibroză moderată (F1-F2)
USG organelor abdominale	Evaluarea evoluției bolii	odată/an

Tabelul 19. Supravegherea pacienților cu hepatita cronică/ ciroza hepatică virală B cu sau fără Delta de către medicul-specialist

Intervenții și proceduri de diagnostic	Indicații	Frecvența
Obligatoriu		
Hemoleucogramă, trombocite	Evaluarea gradului de activitate și screeningul complicațiilor	2 ori/an
ALT, AST, bilirubină, protrombină, INR, albumină, colesterol, trigliceride, glucoza		2 ori/an
HBsAg cantitativ și antiHBs, HbeAg și antiHBe, antiHBcor, antiHDV ADN VHB, test cantitativ * ARN VHD, test cantitativ (în prezența antiHDV poz)*	Ghidarea tratamentului antiviral, aprecierea răspunsului viral în finalul tratamentului.	La 24 săptămâni de la inițierea tratamentului antiviral, la finalul tratamentului și peste 24 săptămâni după sistarea tratamentului antiviral
Anti HCV*	Depistarea la timp a altor infecții hepatice	La suspecție clinică
α-fetoproteina	Screeningul cancerului hepatic primar	Odată la 6 luni/ pentru pacienții cu fibroză hepatică severă (F3, F4) și odată pe an la persoanele cu fibroză moderată (F1-F2)
USG organelor abdominale + Dopler Duplex color a sistemului portal	Evaluarea evoluției bolii	odată/an
Fibroscan or Fibromax	Evaluarea activității neroinflamatorie și fibrozei hepatice	Odată per an și/sau la inițiere TAV
EGDS	Screeningul complicațiilor și depistarea patologiei concomitente	În cazul apariției semnelor pentru hipertensiune portală sau în prezența gradului de fibroză hepatică severă (F3, F4)
ECG, microradiografia cutiei toracice		odată/an
Recomandabil		

<ul style="list-style-type: none"> • Autoanticorpi: ANA, AMA, anti-SMA, anti-LKM, antitireoglobulină, • Crioglobuline • Ig A, IgG, IgM 	Determinarea manifestărilor autoimune și extrahepatice	la suspjecție clinică
---	--	-----------------------

* dacă nu au fost efectuate la nivelul asistenței medicale primare

C.2.8. Complicațiile (subiectul protoalelor separate)

Caseta 17. Complicațiile hepatitei cronice și cirozei hepatice virale B cu sau fără Delta

- Ciroza hepatică decompensată, cu complicații (hipertensiunea portală cu manifestările sale, gastropatia portală, hemoragia digestivă superioară, peritonita bacteriană spontană, sindromul hepatorenal, sindromul hepatopulmonar, sindrom hepatocardial, hipersplenism, etc)
- Carcinom hepatocelular

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistenta medicală de familie • laborant
	Aparate, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • acces pentru USG abdominală, • acces pentru EGDS, • laborator clinic și biochimic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui, trombocite, analiza generală a urinei, glucoza, colesterolul, timpul de protrombină, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST; • acces pentru analize virusologice: AgHBs, anti-HBc, anti-VHC, anti-VHD (la prezența AgHBs). • Teste-expres pentru HBsAg și antiHCV • GeneXpert pentru cuantificarea ADN VHB/ ARN VHD
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • Analogi nucleoti(z)i dicitici (<i>per os</i>): Tenofovir, Entecavir
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu	Personal: <ul style="list-style-type: none"> • medic-gastroenterolog, si/sau infecționist, si/sau internist • medic-specialist în diagnostic funcțional, • radiolog, medic-laborant clinic, medic laborant biochimic, medic laborant imunolog, • asistente medicale
	Aparate, utilaj: <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • aparat pentru USG abdominală, • gastroduodenoscop, • cabinet radiologic, • laborator clinic și biochimic pentru determinarea: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoza,

	<p>timpul de protrombină, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, proteina totală și fracțiile ei, albumina, K,Na, Fe seric, transferina, ureea, creatinina, fibrinogenul, lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide, α-fetoproteina;</p> <ul style="list-style-type: none"> • laborator imunologic: pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; a markerilor bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; • acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler Duplex Color, TC/RMN a organelor cavității abdominale. • GeneXpert pentru cuantificarea ADN VHB/ ARN VHD sau determinarea cantitativă ADN VHB/ARN VHD prin PCR <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analogi nucleoz(i)idici: Tenofovir sau Entecavir • Interferon: PegInterferon alfa2 a sau PegInterferon alfa2 b, sau Interferon standard
<p>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de terapie și secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic-internist, sau infecționist • medic-specialist în diagnostic funcțional • medic-specialist în ultrasonografie și endoscopie • medic-imagist • asistente medicale • acces la consultații calificate: gastrolog/hepatolog, infecționist, neurolog, nefrolog, endocrinolog, cardiolog, chirurg/gastrochirurg. <p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, aparat pentru USG abdominală Doppler Duplex Color cu regim de elastografie • gastroduodenoscop, • cabinet radiologic, • laborator clinic și biochimic pentru determinarea: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoza, timpul de protrombină, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, proteina totală și fracțiile ei, albumina, K,Na, Fe seric, transferina, ureea, creatinina, fibrinogenul, lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide, α-fetoproteina; • laborator imunologic: pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; a markerilor bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; • acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler Duplex Color, TC/RMN organelor interne (ficat, splină) • ADN VHB, ARN VHD prin PCR. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Analogi nucleoz(i)idici: Tenofovir sau Entecavir • Interferon: PegInterferon alfa2 a sau PegInterferon alfa 2 b, Interferon standard alfa2 a • Aminoacizi: arginina, aminoplasmal Hepa 10%, hepasol, plasma nativă, albumina, soluții de electoliți (K, Na),

<p>D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de gastroenterologie/hepatologie ale spitalelor municipale și republicane; Spitalul Clinic de Boli Contagioase „Toma Ciorbă”</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Diuretice (furosemid, torasemid, verospiron)
	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic-gastroenterolog/hepatolog • medic-specialist în diagnostic funcțional • medic-specialist în ultrasonografie și endoscopie • medic-imagist • asistente medicale • acces la consultații calificate: neurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg/gastrochirurg/transplantolog.
	<p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • aparat pentru USG abdominală Doppler Duplex Color cu regim elastografie • gastroduodenoscop, • cabinet radiologic, • laborator clinic și biochimic pentru determinarea: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoza, timpul de protrombina, INR, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, proteina totală și fracțiile ei, albumina, K, Na, Fe seric, transferina, ureea, creatinina, fibrinogenul, lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide, α-fetoproteina, Ca, Cuprul, ceruloplasmin; • laborator imunologic: pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; a markerilor bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; • laborator virusologic (determinarea cantitativă a ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD și virusurilor hepatotropi) • laborator bacteriologic • laborator de urgență • endoscopie cu ligaturarea sau sclerozarea varicelor esofagiene; • laparoscopie • puncția-biopsia hepatică ghidată ecoscopic • colangiografie endoscopică retrogradă • angiografie • tomografie computerizată a organelor abdominale prin angiografie, RMN.
<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enumerate pentru tratament la nivel de instituții consultative și de diagnostic preponderent pentru introducere parenterală; • Antivirale: Interferonii pegilați alfa 2A și alfa 2B, Tenofovir, Entecavir • Aminoacizi: arginina, aminoplasmal Hepa 10%, hepasol, plasma nativă, albumina, soluții de electoliți (K, Na), • diuretice (furosemid, torasemid, verospiron) 	

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A îmbunătăți depistarea pacienților cu infecția VHB/VHD printre persoanele din grup de risc	1.1. Proportia persoane din grup de risc supuse screeningului pentru depistarea infecției VHB/VHD pe parcursul unui an	Numărul persoanelor din grupul de risc supuse screeningului pentru depistarea infecției VHB/VHD pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane din grupul de risc pentru dezvoltarea infecției VHB/VHD care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		1.2. Proportia pacienților depistați cu infecție VHB/VHD pe parcursul unui an	Numărul pacienților depistați cu infecție VHB/VHD pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane din grupul de risc pentru dezvoltarea infecției VHB/VHD care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A spori măsurile profilactice în domeniul prevenirii progresării infecției VHB/VHD cronice	2.1. Proportia pacienților cu infecție VHB/VHD cronică cărora pe parcursul unui an, în mod documentat, li s-a oferit informație de către medicul de familie (discuții, ghidul pacientului etc.) privind factorii de risc progresării bolii hepatice	Numărul pacienților cu infecție VHB/VHD cronică cărora, în mod documentat, li s-a oferit informație de către medicul de familie (discuții, ghidul pacientului etc.) privind factorii de risc al progresării bolii hepatice pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHB/VHD cronic care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		2.2. Proportia pacienților cu infecție VHB/VHD cronică cărora pe parcursul	Numărul pacienților cu infecție VHB/VHD	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronic cărora, li s-au fost luate

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
		unui an, în mod documentat, li s-au fost luate indicatori de profilaxie (de nota tabelul unde sunt reflectate indicatori)	cronică cărora, în mod documentat, li s-au fost luate indicatori de profilaxie pe parcursul ultimului an x 100	indicatori de profilaxie pe parcursul ultimului an
3.	A spori calitatea examinării pacienților cu HCV B/VHD	3.1. Proporția pacienților cu infecție VHB/VHD cronică la care au fost formate fișiere pentru inițierea TAV conform recomandărilor “PCN HCV B cu sau fără antigen Delta la adult, 2019” în condiții de ambulatoriu pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică la care au fost formate fișiere pentru inițierea TAV conform recomandărilor “PCN Hepatita cronică virală B cu sau fără antigen Delta la adult, 2019” în condiții de ambulatoriu pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHB/VHD cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
4.	A spori calitatea tratamentului pacienților cu HCV B/VHD	4.1. Proporția pacienților cu infecție VHC cronică supuși tratamentului antiviral conform recomandărilor “PCN HCV C la adult” pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică supuși tratamentului antiviral conform recomandărilor “PCN HCV C la adult” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHB/VHD cronică care se află la supravegherea medicului specialist pe parcursul ultimului an
		4.2. Proporția pacienților cu infecție VHC cronică tratați cu preparate antivirale conform recomandărilor “PCN HCV C la adult” pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu infecție VHB/VHD cronică tratați cu preparate antivirale conform recomandărilor “PCN HCV B cu sau fără antigen Delta la adult, 2019” pe parcursul	Numărul total de pacienți cu infecție VHB/VHD cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
			ultimului an x 100	
4.	A reduce ponderea complicațiile la pacienții cu infecție VHB/VHD cronică	4.1. Proporția pacienților cu infecție VHB/VHD cronică care pe parcursul unui an au dezvoltat ciroză și carcinom hepatocelular	Numărul pacienților cu infecție VHB/VHD cronică care au dezvoltat ciroză și carcinom hepatocelular pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHB/VHD cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		4.2. Rata mortalității prin infecția VHB/VHD cronică pe parcursul unui an	Numărul de decese prin infecția VHB/VHD cronică pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHB/VHD cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an

Anexa 1 Ghidul pacientului cu hepatita cronică virală B cu sau fără antigen Delta

www.cdc.gov/hepatitis/hbv/september, 2019

Ce este hepatita?

Hepatita înseamnă inflamație a ficatului. Când ficatul este inflammat sau deteriorat, funcția acestuia poate fi afectată. Consumul puternic de alcool, toxine, unele medicamente și anumite afecțiuni medicale pot provoca hepatită. Cu toate acestea, hepatita este adesea cauzată de un virus. În Republica Moldova, virusurile hepatitei cele mai frecvente sunt virusul hepatitei A, virusul hepatitei B și virusul hepatitei C.

Care este diferența dintre hepatita A, hepatita B și hepatita C?

Hepatita A, Hepatita B și Hepatita C sunt infecții ale ficatului cauzate de trei virusuri diferite. Deși fiecare poate provoca simptome similare, acestea sunt răspândite în moduri diferite și pot afecta ficatul diferit. Hepatita A este de obicei o infecție pe termen scurt și nu devine o infecție pe termen lung. Hepatita B și hepatita C pot începe, de asemenea, ca infecții de scurtă durată, dar la unele persoane, virusul rămâne în organism și provoacă infecții cronice sau de-a lungul vieții. Există vaccinuri pentru prevenirea hepatitei A și hepatitei B; cu toate acestea, nu există vaccin pentru hepatita C.

Ce este hepatita B?

Hepatita B este o infecție hepatică cauzată de virusul hepatitei B. Hepatita B poate varia de la o boală ușoară care durează câteva săptămâni până la o boală gravă, de-a lungul vieții.

Hepatita acută B este o boală de scurtă durată care apare în primele 6 luni după ce cineva este expus la virusul hepatitei B. O infecție acută poate varia în severitate de la o boală ușoară, cu puține sau fără simptome, până la o afecțiune gravă care necesită spitalizare. Unele persoane, în special adulții, sunt capabile să curețe virusul fără tratament. Persoanele care curăță virusul devin imune și nu se mai pot infecta cu virusul hepatitei B. Infecția acută poate - dar nu întotdeauna - duce la infecții cronice.

Hepatita cronică B este o infecție pe tot parcursul vieții cu virusul hepatitei B. În timp, hepatita cronică B poate provoca probleme grave de sănătate, inclusiv leziuni hepatice, ciroză, cancer la ficat și chiar moarte.

Care este probabilitatea ca hepatita acută B să devină cronică?

Probabilitatea ca hepatita B să se dezvolte dintr-o infecție acută într-o infecție cronică depinde de vârsta persoanei infectate. Cu cât o persoană mai tânără este infectată cu virusul hepatitei B, cu atât este mai mare șansa de a dezvolta o infecție cronică. Aproximativ 90% dintre sugarii infectați vor dezvolta infecții cronice. Riscul scade pe măsură ce un copil crește. Aproximativ 25% -50% dintre copiii infectați cu vârsta între 1 și 5 ani vor dezvolta hepatită cronică B. În schimb, aproximativ 95% dintre adulți se recuperează complet și nu se infectează cronic.

Cum se răspândește hepatita B?

Virusul hepatitei B este răspândit atunci când sângele, materialul seminal sau alte lichide corporale infectate cu virusul hepatitei B intră în corpul unei persoane care nu este infectată.

Oamenii se pot infecta cu virusul de la:

Nașterea (răspândită de la o mamă infectată la copilul ei în timpul nașterii)

Sex cu un partener infectat

Împărțirea ace, seringi sau echipament de preparare a medicamentelor

Împărtășirea de articole precum periutele de dinți, aparatele de ras sau aparatura medicală,

cum ar fi un monitor de glucoză cu o persoană infectată

Contact direct cu sângele sau plăgile deschise ale unei persoane infectate

Expunerea la sânge de la ace sau alte instrumente ascuțite ale unei persoane infectate

ATENȚIE: Virusul Hepatitei B nu este răspândit prin alimente sau apă, împărțind ustensile alimentare, alăptarea, îmbrățișarea, sărutul, apucarea mâinilor, tusea sau strănutul.

Dacă cred că am fost expus la virusul hepatitei B, ce ar trebui să fac?

Dacă sunteți îngrijorat de faptul că s-ar putea să fi fost expus la virusul hepatitei B, apălați medicul dumneavoastră. Dacă cineva care a fost expus la virusul hepatitei B primește vaccinul împotriva hepatitei B și / sau o imunoglobulină anti-hepatită B (HBIG) în termen de 24 de ore, infecția cu virusul hepatitei B ar putea fi prevenită.

Cât timp supraviețuiește virusul hepatitei B în afara corpului?

Virusul hepatitei B poate supraviețui în afara corpului cel puțin 7 zile. În acest timp, virusul este încă capabil să provoace infecție.

Cum trebuie curățate suprafețele, unde posibil a ajuns sânge ale unui om infectat cu virusul B, pentru a vă asigura că virusul hepatitei B a dispărut?

Trebuie curățate și dezinfectate cu un amestec de înălbitor și apă (o parte înălbitor gospodăresc până la 10 părți apă). Mănușile trebuie utilizate întotdeauna. Chiar și sângele uscat poate fi infecțios.

Dacă în trecut am fost infectat cu virusul hepatitei B, mă pot infecta din nou?

Dacă în trecut ați fost infectat cu hepatită B și ați eliminat virusul, nu vă puteți infecta din nou. După ce eliminați virusul hepatitei B, aveți anticorpi care vă protejează pe viață de a vă infecta din nou. Un anticorp este o substanță găsită în sânge pe care organismul o produce ca răspuns la un virus. Anticorpii protejează organismul de boli prin atașarea la virus și distrugerea acestuia.

Cu toate acestea, unele persoane, în special cele infectate în copilărie timpurie, rămân infectate pe viață, deoarece nu elimină niciodată virusul din corpul lor. Sunt disponibile teste de sânge pentru a spune dacă ați fost vreodată infectat sau dacă sunteți încă infectat cu virusul hepatitei B.

Pot dona sânge dacă am hepatită B?

Nu se acceptă donații de sânge de la nimeni cu semne sau simptome actuale de hepatită sau dacă ați fost testat vreodată pozitiv pentru hepatită B.

Poate fi prevenită hepatita B?

Da. Cea mai bună metodă de prevenire a hepatitei B este vaccinarea. Vaccinul împotriva hepatitei B este sigur și eficient.

Vaccinul împotriva hepatitei B este sigur?

Da, vaccinul împotriva hepatitei B este sigur și inofensiv. Cel mai frecvent efect raportat este durerea la locul injecției. Ca în orice medicament, există riscuri foarte mici ca o problemă

gravă să apară după obținerea vaccinului. Siguranța vaccinurilor este monitorizată întotdeauna.

Cât de curând după expunerea la hepatită B vor apărea simptome?

Dacă apar simptome, acestea încep în medie de la 90 de zile (sau 3 luni) după expunere, dar pot apărea oricând între 8 săptămâni și 5 luni după expunere.

Cât durează simptomele acute ale hepatitei B?

Dacă apar simptome, acestea durează de obicei câteva săptămâni, dar unele persoane pot fi bolnave până la 6 luni.

Poate o persoană să răspândească hepatita B fără să aibă simptome?

Da. Multe persoane cu hepatită acută sau cronică B nu au simptome, dar pot răspândi virusul.

Care sunt simptomele hepatitei cronice B?

Majoritatea indivizilor cu hepatită cronică B nu prezintă simptome, nu se simt rău și pot rămâne fără simptome timp de zeci de ani. Când și dacă apar simptome, acestea sunt similare cu simptomele unei infecții acute, dar pot fi un semn al bolii hepatice avansate. Aproximativ 1 din 4 persoane care se infectează cronic în timpul copilăriei și aproximativ 15% dintre cei care se infectează cronic după copilărie vor muri în cele din urmă din cauza afecțiunilor hepatice grave, cum ar fi ciroza sau cancer la ficat. Chiar dacă ficatul se îmbolnăvește, unele persoane încă nu au simptome, deși anumite analize de sânge pentru funcția hepatică pot începe să arate unele anomalii.

Ce pot face persoanele cu hepatită cronică B pentru a avea grijă de ficat?

Persoanele cu hepatită cronică B trebuie monitorizate în mod regulat de către un medic cu experiență în îngrijirea persoanelor cu hepatită B. Acestea ar trebui să evite alcoolul, deoarece poate provoca leziuni hepatice suplimentare. De asemenea, ar trebui să se adreseze unui profesionist din domeniul sănătății înainte de a lua orice tratament sau suplimente nutritive sau pe bază de plante deoarece acestea pot deteriora ficatul.

Regimul alimentar

Pacienții cu hepatită virală B ar trebui să aleagă alimente nutritive din fiecare grup alimentar: fructe, legume, lactate, carne și boabe. O dietă bine echilibrată poate ajuta pacienții să primească cantități adecvate din toate vitaminele, mineralele și alți nutrienți. Toți pacienții care primesc terapie pentru hepatita virală B ar trebui să bea o cantitate adecvată de apă (cel puțin 2 litri pe zi) pentru a preveni deshidratarea. Este important de subliniat faptul că nu s-a demonstrat că restricția proteică reduce riscul de encefalopatie hepatică la pacienții cu boală hepatică avansată și restricția proteică este asociată cu o mortalitate crescută. Pacienții care trăiesc cu hepatită cronică virală B, în special cei cu ciroză, ar trebui să consume suficientă proteină (1,2 grame de proteine pe kg de greutate pe zi) pentru a evita atrofia musculară și pentru a promova vindecarea țesuturilor. În special, pacienții cu ciroză sunt adesea subnutriți și ar trebui încurajați să-și optimizeze aportul proteic. Exemple de proteine de înaltă calitate includ pui, pește, carne de vită slabă, carne de porc, tofu, nuci, fasole, lapte, iaurt și ouă. Pentru pacienții cu ciroză și encefalopatie hepatică, Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (AASLD) recomandă aportul de proteine de 1,2-1,5 g / kg / zi. [82]

Aportul de sodiu

Pacienții cu ciroză și ascită ar trebui să limiteze aportul de sodiu la mai puțin de 2000 mg pe zi (88 mEq pe zi), deoarece aportul excesiv de sodiu poate duce la retenția de lichid sub

forma edemelor și a ascitei la extremitățile inferioare. O linguriță de sare de masă conține aproximativ 2000 mg de sodiu. Pacienții n-ar trebui să adauge sare în mâncare, ci în schimb ar trebui să înlocuiască sarea cu ierburi sau condimente care pot adăuga aromă alimentelor, fără încărcarea de sodiu. Sfătuiți-i pe pacienți să aleagă alimente proaspete, neprocesate, în locul cărnii sărate, afumate, întărită în conserve sau uscată, deoarece această carne procesată conține adesea cantități mari de sodiu.

Combatrerea obezității

Orice pacient cu IMC mai mare de 30 ar trebui să fie referit unui nutriționist cu consiliere în dietă pentru pierdere în greutate, cu scopul de a scădea IMC la mai puțin de 25. Pacienții obezi ar trebui să limiteze aportul caloric total de grăsimi la mai puțin de 30% (aproximativ 50 - 60 grame de grăsime pe zi) și ar trebui să primească consiliere pentru că orice fel de pierdere în greutate le poate beneficia, chiar dacă pierd de la 3 până la 5 % din greutatea lor de bază.

O combinație de exerciții fizice și dietă produce deseori cele mai bune rezultate pe termen lung.

Consumul de alcool

Combinația consumului excesiv de alcool cu infecția cronică virală B determină progresia accelerată a fibrozei, crescând astfel semnificativ riscul de a dezvolta ciroză și complicații hepatice, inclusiv carcinom hepatocelular. Consumul de tărie ce depășește 30 de grame alcool pur pe zi este periculos pentru sănătatea ficatului. O băutură alcoolică conține de obicei aproximativ 14 grame de alcool. În mod ideal, persoanele cu infecție cronică virală B ar trebui să se abțină de la alcool. Cea mai mare prioritate este la persoanele cu istoric de consum excesiv de alcool (inclusiv consumul de alcool asociat cu probleme legale, de muncă sau de relație); acești indivizi ar trebui să se abțină complet de alcool. Femeile nu ar trebui să aibă mai mult de o băutură alcoolică pe zi, iar bărbații nu ar trebui să aibă mai mult de două băuturi alcoolice pe zi. Persoanele cu consum continuu de alcool trebuie încurajați să întrerupă alcoolul înainte de, în timpul și după terapia antivirală, deoarece consumul continuu de alcool va anula beneficiul de regresie a fibrozei.

Fumatul. Este recomandabilă renunțarea la consumul de tutun din următoarele trei motive: (1) fumatul poate accelera fibroza hepatică, (2) fumatul crește clar riscul de a dezvolta cancer hepatocelular și (3) fumatul este asociat cu numeroase rezultate nefaste ale sănătății adverse.

Anexa 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criteriile pentru protocolul clinic național IDP

Domeniul Prompt	Definiții și note
Denumirea IMSP evaluată prin audit	
Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
Perioada de audit	DD-LL-AAAA
Numărul de înregistrare a pacientului din “Registrul de evidență a bolilor infecțioase f.060/e”	
Numărul f/m a bolnavului staționar f.300/e	
Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
Numele medicului curant	
Patologia	IDP = 0; IDP umorală = 1; <i>IDP Hepatita cronică cu virusul hepatitic B cu sau fără antigen Delta la</i>

	adult = 3; IDP neidentificată = 4
INTERNAREA	
Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) sau 9 = necunoscută
Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
Secția de internare	Departamentul de urgență = 0; Secția de profil terapeutic = 1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3
Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea bolii hepatice	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DIAGNOSTICUL	
Dacă s-au detectat HBsAg, anticorpi anti-HBcor, ADN-VHB a fost determinat printr-o metodă moleculară sensibilă (limita inferioară de detectare ≤15 UI/ml) și/sau dacă s-au detectat anti-HDV, ARN-VHD cantitativ (prin PCR)	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 9
Evaluarea pre-tratament	
Istoricul tratamentului pentru infecția cu VHB cu sau fără antigen Delta – regimul și răspuns anterior	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 2
Potențial de neaderare	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 2
Evaluarea contribuției comorbidităților la progresia bolii hepatice: Istoricul aportului de alcool	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 2
Evaluarea contribuției comorbidităților la progresia bolii hepatice: Indice de masă corporală	A fost evaluat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 2
S-au efectuat măsurile corective pentru comorbidități	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10; nu se cunoaște = 2
Dacă a fost studiată funcția renală pentru a determina siguranța tratamentului antiviral: urea, creatinina serică	Au fost cercetate: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Dacă a fost calculată rata de filtrare glomerulară estimată (eGFR)	A fost calculată: nu = 0, da = 1; da – la etapele precedente -10
Dacă au fost studiați electroliții	Au fost cercetați: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Dacă sunt efectuate cercetările pentru infecțiile cu VHC (anti-VHC și anti-VHD), cu HIV și serologia pentru HAV	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; parțial = 2; da – la etapele precedente -10
Dacă s-au efectuat teste pentru excluderea altor boli hepatice comune: Saturația transferinei / Cupru în urină	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Dacă s-au efectuat teste pentru excluderea altor boli hepatice comune: Ig G/ IgM	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
S-a efectuat electrocardiograma dacă pacientul este în vârstă de > 50 ani sau are factori de risc cardiac	A fost efectuată: nu = 0; da = 1;

sau dacă terapia cu ribavirină este planificată (screening pentru boli cardiace ischemice)	da – la etapele precedente -10
Dacă s-a efectuat hemoleucograma completă cu trombocite și viteza de sedimentare a hematiilor	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Teste hepatice de rutină: ALT, AST, FA, bilirubina, albumina, GGTP, raportul normalizat internațional (INR),	Au fost efectuate: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10; parțial - 3
Alfa-fetoproteina, colinesteraza	A fost evaluat: nu = 0; da = 1
Evaluarea scor APRI	A fost evaluat: nu = 0; da = 1
Evaluarea scor FIB-4	A fost evaluat: nu = 0; da = 1
Efectuarea elastografiei tranzitorii - FibroScan	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10;
Efectuarea ecografiei transabdominale	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Ecografia Doppler Duplex color a sistemului portal în scopul estimării semnelor de hipertensiune portală și/sau a detectării trombozelor în sistemul portal (în cazul suspectării hipertensiunii portale)	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
Efectuarea endoscopiei digestive superioare în scopul evidențierii semnelor de hipertensiune portală (în cazul suspjecției clinice de HTP)	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; da – la etapele precedente -10
În caz de ciroză hepatică: aprecierea scorului <i>Child-Pugh</i>	A fost efectuată: nu = 0; da = 1
În caz de ciroză hepatică: aprecierea scorului <i>MELD</i>	A fost efectuată: nu = 0; da = 1
Estimarea interacțiunilor medicamentoase este obligatorie atât pre-tratament cât și la necesitate, în cursul tratamentului antiviral	A fost efectuată: nu = 0; da = 1
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR	
Pacienții internați de urgență în staționar	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Pacienții internați programat cu îndreptare de la m/f	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
TRATAMENTUL	
Tratament antiviral inițiat până la internare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
Tratament antiviral inițiat în staționar	Nu = 0; da = 1
Monitorizarea siguranței tratamentului antiviral	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; parțial – 3; nu se cunoaște = 9
Complicații ale tratamentului antiviral	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
În caz de complicații ale tratamentului antiviral, tratamentul a fost efectuat în conformitate cu recomandările în vigoare ale protocolului	Nu = 0; da = 1; parțial - 3
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA	
Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital, precum și data decesului.
	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
	Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
Prescrierea tratamentului antiviral la externare	Externat din spital cu indicarea tratamentului antiviral: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9

DECESUL PACIENTULUI LA 30 DE ZILE DE LA INTERNARE	
Decesul în spital	Nu = 0; Decesul cauzat de boala hepatica determinate de VHB cu sau fără antigen Delta = 1; Moartea nu ar fi survenit în absența patologiei hepatice = 2; Alte cauze de deces = 3; nu se cunoaște = 9

BIBLIOGRAFIE

1. AASLD Practice Guidance: Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B. In: Hepatology, 2018, vol.67, No.4, 1560-1598
2. Centers for Disease Control and Prevention. Viral Hepatitis Surveillance—United States, 2017. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2019. Available at: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2017surveillance/index.htm>.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. In: Journal of Hepatology, 2017, vol. 57; p. 167–185.
4. Guidance on prevention of viral hepatitis B and C among people who inject drugs. Geneva: World Health Organization; 2012
5. Hepatitis delta. Fact sheet. Geneva: World Health Organization; July 2016 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/hepatitis-d/en/>, 05 February 2017).
6. Monitoring and evaluation for viral hepatitis B and C: recommended indicators and framework. Technical report. Geneva: WHO; 2016 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204790/1/9789241510288_eng.pdf, accesat la 5 ianuarie 2019).
7. Rein DB, Lesesne SB, Smith BD, Weinbaum CM. Models of community-based hepatitis B surface antigen screening programs in the US and their estimated outcomes and costs. Public Health Rep.2011;126(4):560–7.
8. Ruggeri M, Cicchetti A, Gasbarrini A. The cost-effectiveness of alternative strategies against HBV in Italy. Health Policy. 2011;102(1):72–80.
9. Jazwa A, Coleman MS, Gazmararian J, Wingate LT, Maskery B, Mitchell T et al. Cost-benefit comparison of two proposed overseas programs for reducing chronic Hepatitis B infection among refugees: is screening essential? Vaccine. 2015;33(11):1393–9.
10. Standard operating procedures for enhanced reporting of cases of acute hepatitis . Geneva: WHO; 2019 [WHO/CDS/HIV/19.2] (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/280098/WHO-CDS-HIV-19.2-eng.pdf>, accesat la 12 februarie 2019).
11. Turcanu A, Pitel E, Dumbrava VT, Tcaciuc E, Donscaia A, Peltec A, Pineau P. Profile of hepatocellular carcinoma in the Republic of Moldova: first-hand information on the presentation, distribution and etiologies. Rom. J. Intern. Med., 2018, 1-21 DOI: 10.2478/rjim-2018-0026 online. ISSN 2501-062X. Impact factor 0,255
12. Țurcanu A. Hepatopatia cronică virală delta: de la hepatită cronică la carcinom hepatocelular. Monografie. Tipografia Centrală, Chișinău, 2018, 232 p. ISBN 978-9975-144-72-8

13. Wranke A, Hardtke S, Borzacov LMP, Parana R, Lobato C, Hamid S, Ceausu E, Dalekos GN, Rizzetto M, Turcanu A. et.al. Diversity of clinical presentation and virological characteristics of hepatitis delta: The hepatitis Delta International network (HDIN). In: *Z Gastroenterol*, 2016; 54(12): 1343-1404 DOI: 10.1055/s-0036-1597511. (IF 1,618)
- 14.
15. Viral Hepatitis Strategic Information and Modelling Reference Group. Meeting report. Geneva, Switzerland; June 2016 (<https://www.who.int/hepatitis/publications/strategic-information-modelling-meeting/en/>, accesat la 13 decembrie 2018).
16. WHO Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, March 2015, ISBN 9789241549059, 134 pp.
17. WHO. Global health report, April 2017, ISBN: 978-92-4-156545-5,83 p.