



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

# **Hepatita virală cronică B, D la copil**

**Protocol clinic național**

**PCN-244**

*Chișinău, 2020*

**Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova din 03.07.2020 proces verbal nr. 2**  
**Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova nr.805 din 03.09.2020 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Hepatita virală cronică B, D la copil”**

**CUPRINS**

<b>SUMARUL RECOMANDARILOR .....</b>	<b>3</b>
<b>ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT.....</b>	<b>4</b>
<b>PREFAȚĂ.....</b>	<b>4</b>
<b>A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....</b>	<b>4</b>
A.1. Exemple de diagnostic.....	4
A.2. Codul bolii (CIM 10).....	5
A.3. Utilizatorii.....	5
A.4. Scopurile protocolului.....	5
A.5. Data elaborării protocolului.....	5
A.6. Data reviziei următoare.....	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului.....	5
A.8. Definiție.....	5
A.9. Epidemiologie.....	6
<b>B. PARTEA GENERALĂ.....</b>	<b>8</b>
<i>B.1. Nivel de asistență medicală primară.....</i>	<i>8</i>
<i>B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator.....</i>	<i>9</i>
<i>B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească.....</i>	<i>10</i>
<b>C. 1. ALGORITM DE CONDUCĂ.....</b>	<b>11</b>
C 1.1. Managementul de conduită a copiilor cu hepatită virală cronică B, D.....	11
<b>C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....</b>	<b>12</b>
C.2.1. Noțiuni generale.....	12
C.2.2. Etiologie.....	12
C.2.3. Clasificare.....	12
C.2.4. Profilaxia.....	13
C.2.5. Screening-ul.....	14
C.2.6. Conduita.....	15
C.2.6.1. Anamneza.....	15
C.2.6.2. Diagnostic clinic.....	15
C.2.6.3. Diagnostic paraclinic.....	15
C.2.6.4. Diagnostic diferențial.....	15
C.2.7. Tratament.....	20
C.2.8. Supraveghere.....	22
C.2.9. Complicații.....	23
C.2.10. Prognostic.....	23
<b>D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....</b>	<b>24</b>
<b>E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI.....</b>	<b>26</b>
<b>ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU HEPATITĂ VIRALĂ CRONICĂ B, D.....</b>	<b>27</b>
<b>ANEXA 2. FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „HEPATITĂ VIRALĂ CRONICĂ B, D LA COPIL”.....</b>	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAFIE.....</b>	<b>29</b>

## SUMARUL RECOMANDARILOR

- **Hepatita virală cronică B** – afecțiune hepatică inflamatoare, determinată de virusul hepatic B, cu durată de peste 6 luni cu AgHBs și anti HBc total pozitiv și ADN HBV pozitiv depistat în ultimele 12 luni (2 probe, cu interval de 6 luni).
- **Hepatita virală D** – infecție acută sau cronică a ficatului, la persoanele AgHBs pozitiv sub forma unei coinfecții acute, sau sub forma unei suprainfecții la pacienții cu hepatită B cronică.
- **Modalitățile de transmitere** perinatală a infecției cu VHB sunt reprezentate de contactul cu secreții și sânge matern infectat în timpul nașterii în **98%** dintre cazuri, dar și prin transmitere in utero în aproximativ **2%** din cazuri.
- Alăptarea și amniocenteza nu cresc riscul transmiterii perinatale a VHB, iar nașterea prin cezariană nu o previne.
- Toate gravidele necesită screening pentru AgHBs și AgHBe, iar nou-născuții din mame AgHBs pozitive necesită tratament imediat cu imunoglobuline specifice anti-VHB (HBIG) și administrare simultană a vaccinului antihepatitic B. HBIG trebuie administrată în primele 12 ore de la naștere, dar se presupune a fi eficientă dacă se administrează până la 48 de ore.
- După infecția acută, boala rămâne subclinică la 60-65% dintre pacienți; 20-25% dezvoltă hepatită acută, 5-10% devin purtători și 4% dezvoltă hepatită cronică.
- De regula, perioada de incubatie, timp in care virusul se multiplica si se raspandeste la nivelul organismului, este asimptomatica. Copii nu prezinta niciun simptom, iar afecțiunea poate fi detectată în urma unor analize de rutina.
- **Markerii serologici** sunt folosiți adesea ca indicatori de diagnostic și/sau prognostic ai infecției HBV acute sau cronice. Dintre aceștia, **AgHBe** reprezintă un marker de infectiozitate și un indicator al replicării virale active, asociat cu boala hepatică progresivă.
- Cea mai eficientă și directă metodă, cu valoare prognostică în evoluția infecțiilor acute sau cronice, este detectarea cantitativă a **ADN-ului HBV** din plasma, prin tehnologia PCR.
- Determinarea viremiei este utilă de asemenea pentru monitorizarea eficienței terapiei antivirale.
- **Tratamentul medicamentos** are drept scop stoparea sau scăderea replicării virale, normalizarea transaminazelor și a histologiei hepatice și prevenirea dezvoltării complicațiilor (cirozei și a cancerului hepatocelular).
- *FDA (Food and Drug Administration)* a aprobat, începând cu anul 2016, 5 preparate medicamentoase de bază în tratamentul hepatitei cronice virale B la copii: **IFN-alpha și 4 NAs: tenofovir, entecavir, adefovir, lamivudină.**
- **IFN-alpha** este terapia de prima linie, cu excepția copiilor cu ciroză decompensată.
- Toți copiii cu HBV, în special cei din țările cu prevalență ridicată sau cu factori de risc pentru HDV, trebuie să fie supuși screening-ului cu anti-HDV total.
- Nu există un tratament specific pentru infecția HDV acută sau cronică. Replicarea persistentă a HDV este cel mai important predictor al mortalității și necesitatea terapiei antivirale.

## ABREVIERI FOLOSITE ÎN DOCUMENT

<b>Ac</b>	<i>Anticorpi</i>
<b>AgHBs</b>	<i>Antigen de suprafață al virusului hepatitei B</i>
<b>ALT</b>	<i>Alanin aminotransferazei</i>
<b>ANA</b>	<i>Anticorpi antinucleari</i>
<b>anti HDV</b>	<i>Anticorp hepatita virală D</i>
<b>APRI</b>	<i>Indicele raportului aspartataminotransferază/trombocite</i>
<b>ARN</b>	<i>Acid ribonucleic</i>
<b>AST</b>	<i>Aspartat aminotransferaza</i>
<b>CIC</b>	<i>Complexe imune circulante</i>
<b>CIM-X</b>	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a;</i>
<b>EASL</b>	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
<b>ECG</b>	<i>Electrocardiograma</i>
<b>ESPGHAN</b>	<i>European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i>
<b>FA</b>	<i>Fosfataza alcalină</i>
<b>FEGDS</b>	<i>Fibroesofagogastroduodenoscopia</i>
<b>GGT</b>	<i>Gama glutamil transaminaza</i>
<b>HCC</b>	<i>Carcinom hepatocelular (hepatocellular carcinoma)</i>
<b>HBV</b>	<i>Hepatita virală B</i>
<b>HCV</b>	<i>Hepatita virală C</i>
<b>HDV</b>	<i>Hepatita virală D</i>
<b>HIV</b>	<i>Virusul imunodeficienței umane</i>
<b>IFN</b>	<i>Interferon</i>
<b>IMSP</b>	<i>Instituția Medico-Sanitară Publică</i>
<b>MSMPS</b>	<i>Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale</i>
<b>NASPGHAN</b>	<i>North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
<b>OMS</b>	<i>Organizația Mondială a Sănătății</i>
<b>RM</b>	<i>Republica Moldova</i>
<b>RMN</b>	<i>Rezonanța magnetică nuclear</i>
<b>TC</b>	<i>Tomografia computerizată</i>
<b>UI</b>	<i>Unitate internațională</i>
<b>ULN</b>	<i>Limită superioară de norma</i>
<b>USA</b>	<i>Statele Unite ale Americii</i>

## PREFAȚĂ

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova (MSMPS RM), constituit din specialiștii IMSP Institutul Mamei și Copilului și Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu. Protocolul de față a fost fundamentat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind „Hepatita virală cronică B, D la copil” și v-a servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MSMPS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

## A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

### A.1. Exemple de diagnostic:

1. *Hepatită virală cronică B*
2. *Hepatită virală cronică B, suprainfecție cu hepatita virală D.*

## A.2. Codul bolii (CIM 10):

B18.0	Hepatita virală cronică B cu agent Delta
B18.1	Hepatita virală cronică B fără agent Delta

## A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de asistență medicală primară (medici de familie)
- Prestatorii serviciilor de asistență medicală specializată de ambulator (medici pediatric, medici gastroenterologi);
- Secțiile de copii ale spitalelor raionale și municipale (medic pediatru, medic gastroenterolog, medic infecționist);
- Secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului.

## A.4. Scopurile protocolului:

1. Screening-ul grupurilor de risc pentru diagnosticarea precoce.
2. Managementul terapeutic

## A.5. Data elaborării protocolului 2020

## A.6. Data revizuirii protocolului 2025

## A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului:

Numele	Funcția detinută
<b>Ion Mihu</b>	d.h.ș.m., profesor universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”. Șef secție gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului.
<b>Bîrca Ludmila</b>	d.ș.m., conferențiar universitar, Catedra de boli infecțioase USMF „Nicolae Testemițanu”. Director IMSP Spitalul Clinic Municipal Boli Contagioase la Copii

## Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:

Denumirea institutiei	Persoana responsabilă
Seminarul Științific de profil pediatrie și neonatologie	Ion Mihu
Catedra de medicina de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	Ghenadie Curocichin
Catedra de medicina de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	Valentin Gudumac
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	Nicolae Bacinschi
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	Eremei Priseajniuc
Consiliul de experți al MSMPS	Aurel Grosu
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Angela Belobrov

## A.8. Definiții

**Hepatita virală acută B** – afecțiune hepatică inflamatoare, determinată de virusul hepatic B, cu durată până la 6 luni, cu AgHBs și anti IgM HBc pozitiv și/sau ADN HBV negativ/pozitiv, depistat în ultimele 12 luni (2 probe, cu interval de 6 luni).

**Hepatita virală cronică B** – afecțiune hepatică inflamatoare, determinată de virusul hepatic B, cu durată de peste 6 luni cu AgHBs și anti HBc total pozitiv și ADN HBV pozitiv depistat în ultimele 12 luni (2 probe, cu interval de 6 luni).

**Hepatita virală D** – infecție acută sau cronică a ficatului, la persoanele AgHBs pozitiv sub forma unei coinfecții acute, sau sub forma unei suprainfecții la pacienții cu hepatită B cronică.

**Coinfecția cu HDV** - survine atunci când un pacient este simultan infectat cu HDV și HBV. Majoritatea acestor pacienți se recuperează complet, dar există o rată mai mare de insuficiență hepatică fulminantă și deces decât în cazul infecției cu HBV.

**Suprainfecția cu HDV** - apare atunci când pacientul cu o infecție cronică cu virusul VHB devine infectat cu HDV. Pacienții cu hepatită B care devin cronici infectați cu HDV prezintă o rată foarte ridicată de ciroză hepatică, ceea ce face ca această suprainfecție să fie fatală.

**Hepatita cronică neprecizată** – orice caz nou diagnosticat, ce nu corespunde definițiilor anterioare.

## A.9. Epidemiologie:

- **Prevalența pediatrică:**
  - 48 milioane copii cu HBV – în lume
  - 0,29 % AgHBs pozitiv, copii 0-12 ani – în lume
  - 1,3 % cazuri noi anual
- **Prevalența generală :**
  - 2 mlrd persoane infectate HBV – în lume
  - 257 milioane persoane au hepatită virală cronică B
  - 15-20 milioane persoane au coinfecția HDV și HBV
- **Repartiția geografică**

### STATUS OF HEPATITIS B

HBV

#### Incidence:

Chronic HBV infection in children under 5 reduced from 4.7% to 1.3% (immunization)

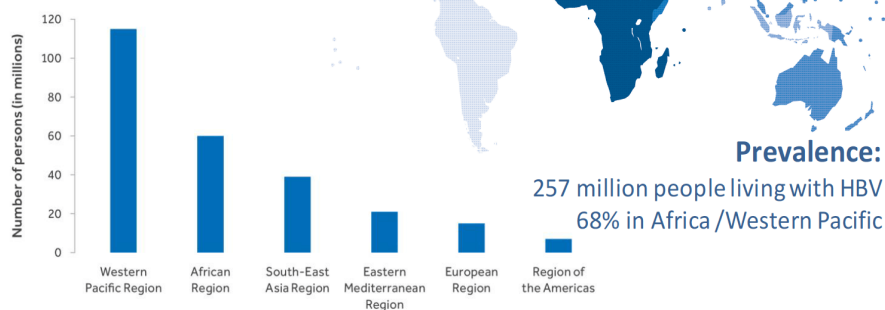


Fig 1. Repartiția geografică HBV, OMS 2017

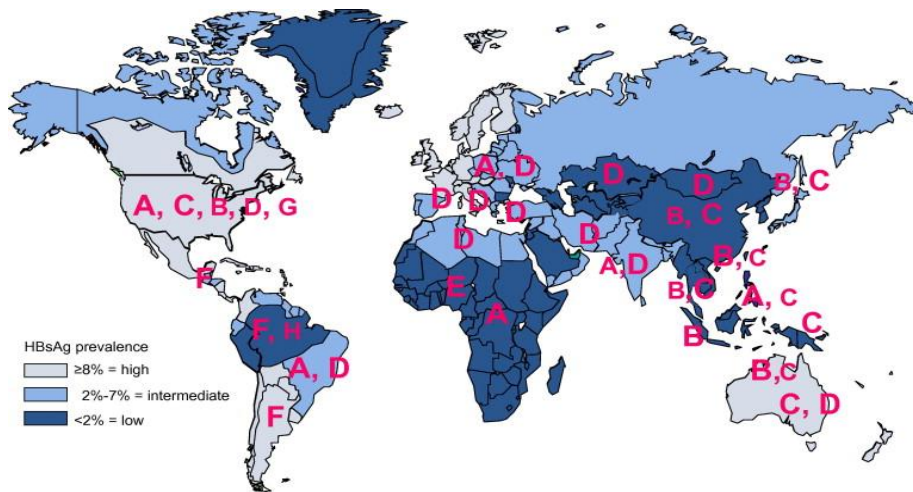


Fig 2. denotă opt genotipuri a HBV. Genotipul A (35%) subtipurile adw 2, ayw 1; genotipul B (22%) subtipurile adw 2, adw 3, ayw 1; genotipul C (31%) subtipurile adw 2, adw 3, ayw 3, adr și ayr; genotipul D (10%) subtipurile adw 3, ayw 2, 3 și 4; genotipul E (2%) subtipul ayw 4; genotipul F subtipuri adw 4, ayw 4; Genotipul H (2%) subtipul adw 4; genotipul G subtipul adw 2.

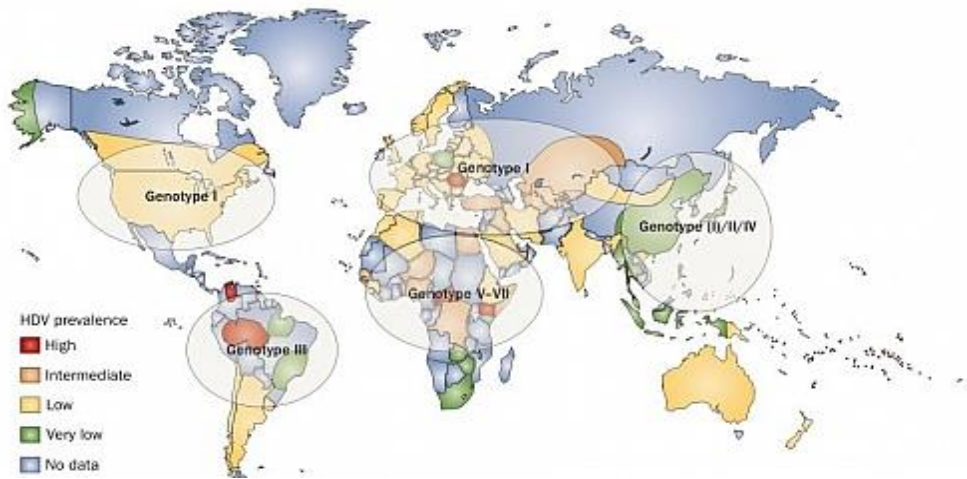


Fig 3. Genotipuri și prevalența HDV.

<b>B.1. Nivel de asistență medicală primară</b>		
<b>Descriere (măsuri)</b>	<b>Motive (repere)</b>	<b>Pași (modalități și condiții de realizare)</b>
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	Metode de profilaxie primară specifică la moment nu se întreprind.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Măsuri pentru profilaxia primară nu se întreprind.</li> </ul>
1.2. Profilaxia secundară (C.2.3)	Diminuarea incidenței hepatitei virale cronice B, D.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Preîntâmpinarea factorilor de risc.</li> </ul>
1.3. Screening-ul (C.2.4)	Depistarea precoce și recomandarea conduitei terapeutice.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening-ul grupurilor de risc.</li> </ul>
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Suspectarea diagnosticului de hepatită virală cronică B, D (C.2.5.)	Anamneza pentru elucidarea factorilor de risc. Manifestările clinice: fatigabilitate; rar: apatie, mialgii, artralгии, pierdere în greutate, toate aceste simptome sunt nespecifice și nu reflectă activitatea bolii sau severitatea acesteia. Investigațiile inițiale de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, testele biochimice (bilirubina cu fracțiile, ALAT, ASAT).	Anamneza și evaluarea factorilor de risc. Examenul clinic. Diagnosticul diferențial. Investigații paraclinice obligatorii. <b>Recomandabil:</b> Investigații paraclinice recomandabile.
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	Stabilirea diagnosticului definitiv. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare	<b>Obligatoriu:</b> Toți pacienții cu suspecție la hepatită virală cronică B, D vor fi îndreptați la hepatolog/gastroenterolog pediatru.
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	Respectarea regimului igienico-dietetic în perioadele de acutizare și remisiune clinică	Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2, C.2.6.3.)	Eradicarea viremiei și ameliorarea calității vieții.	Evaluarea strategiei de tratament în funcție de genotip. Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor.
<b>4. Supravegherea</b> (C.2.7)	Supravegherea pacienților se efectuează în comun cu medicul specialist hepatolog-pediatru, gastroenterolog-pediatru, pediatru și medicul de familie	<b>Obligatoriu:</b> Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția hepatitei.



## B. PARTEA GENERALĂ

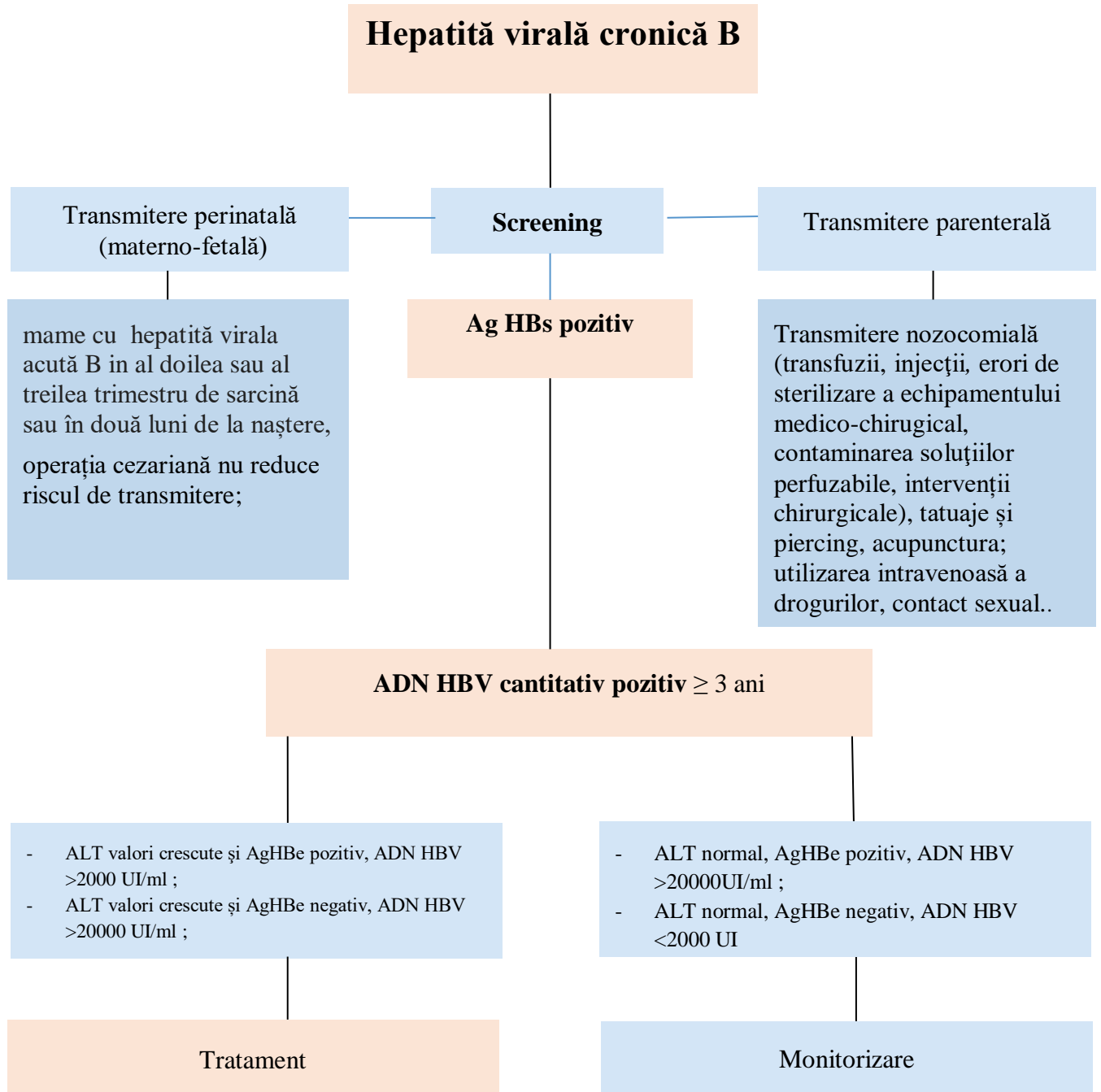
<i>B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator</i>		
Descriere (măsură)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
<b>1. Profilaxia</b>		
1.1 Profilaxia primară(C.2.3)	Metode de profilaxie primară la moment nu se întreprind.	Măsură de profilaxie primară specifică nu se întreprind.
1.2.Profilaxia secundară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prevenirea complicațiilor.</li> <li>Diminuarea incidenței hepatitei virale cronice B, D.</li> </ul>	Preîntâmpinarea factorilor de risc.
1.3. Screening-ul (C.2.4)	Depistarea precoce și recomandarea conduitei terapeutice.	Screening-ul grupurilor de risc.
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1.Suspectarea diagnosticului de hepatită virală cronică B, D (C.2.5.)	Anamneza pentru elucidarea factorilor de risc. Manifestările clinice: fatigabilitate; rar: apatie, mialgii, artralgii, pierdere în greutate, toate aceste simptome sunt nespecifice și nu reflectă activitatea bolii sau severitatea acesteia. Investigațiile inițiale de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, testele biochimice (bilirubina cu fracțiile, ALAT, ASAT); Teste serologice AgHBs; anti HBs; anti IgM HBc; anti IgG HBc; AgHBe; anti HBe	<b>Obligatoriu:</b> Anamneza și evaluarea factorilor de risc. Examenul clinic. Diagnosticul diferențial. Investigații paraclinice obligatorii; Markeri specifici HBV. <b>Recomandabil:</b> Investigații paraclinice recomandabile
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării(C.2.5)	Stabilirea diagnosticului definitiv. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare.	<b>Obligatoriu:</b> Toți pacienții cu suspecție la hepatită virală cronică B, D vor fi îndreptați la hepatolog/gastroenterolog pediatru, infecționist.
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	Respectarea regimului igienico-dietetic în perioadele de acutizare și remisiune clinică.	Recomandări privind modificarea regimului igienico-dietetic
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2, C.2.6.3.)	Eradicarea viremiei și ameliorarea calității vieții.	Evaluarea strategiei de tratament în funcție de genotip. Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor
<b>4. Supravegherea</b> (C.2.7)	Supravegherea pacienților se efectuează în comun cu medical specialist hepatolog-pediatru, gastroenterolog-pediatru, pediatru și medicul de familie.	<b>Obligatoriu:</b> Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția hepatitei

### B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată

Descriere(măsurii)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>1. Spitalizare</b>	Spitalizarea este necesară pentru inițierea terapiei antivirale și în prezența complicațiilor	Criteriile de spitalizare.
<b>2. Diagnosticul</b>		
2.1. Confirmarea diagnosticului de hepatită virală cronică B, D (C.2.5)	Anamneza pentru elucidarea factorilor de risc. Manifestările clinice: fatigabilitate; rar: apatie, mialgii, artralgii, pierdere în greutate, toate aceste simptome sunt nespecifice și nu reflectă activitatea bolii sau severitatea acesteia. Investigațiile inițiale de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, testele biochimice (bilirubina cu fracțiile, ALAT, ASAT). Teste serologice AgHBs; anti-HBs; anti IgM HBc; anti IgG HBc; AgHBe; anti HBe Teste moleculare ADN HBV cantitativ, anti IgM HDV; anti IgG HDV; ARN HDV cantitativ. La necesitate pot fi utilizate proceduri imagistice recomandabile, ce includ: Ecografia abdominală Doppler, RMN abdominală, FEGDS.	<b>Obligatoriu:</b> Anamneza și evaluarea factorilor de risc. Examenul clinic. Diagnosticul diferențial. Investigații paraclinice obligatorii. <b>Recomandabil:</b> Investigații paraclinice recomandabile.
<b>3. Tratamentul</b>		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	Respectarea regimului igienico-dietetic în perioadele de acutizare și remisiune clinică.	<b>Obligatoriu:</b> Respectarea regimului igienico-dietetic.
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2, C.2.6.3.)	Eradicarea viremiei și ameliorarea calității vieții.	Evaluarea strategiei de tratament în funcție de genotip. Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor.
<b>4. Externarea</b>	Durata aflării în staționar poate fi 7-14 zile, în funcție de evoluția bolii, complicații și de eficacitatea tratamentului.	Extrasul <b>obligatoriu</b> va conține: diagnosticul precizat desfășurat; rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat; recomandări explicite pentru medicul de familie și pacient. <b>OBLIGATORIU:</b> Aplicarea criteriilor de externare. Elaborarea planului individual de supraveghere în funcție de evoluția bolii, conform planului tip de supraveghere. Oferirea informației pentru pacient (Anexa 1)

## C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ

### C.1.1. Managementul de conduită a copiilor cu hepatită virală cronică B



## C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

### C.2.1. Noțiuni generale

**Hepatita virală B** perioada de incubație 60 – 150 zile (în mediu – 90 zile).

- acută – de la forma asimptomatică la hepatita icterică, uneori, la hepatită fulminantă.
- cronică – de la o formă asimptomatică la ciroză și carcinom hepatocelular.

**Hepatita virală D** perioada de incubație în *coinfecție*, variază între 3-7 săptămâni, iar în *suprainfecție* se micșorează la 3 săptămâni, deoarece virusul D se replică numai în prezența HBV.

- faza preicterică (3-7zile): apatie, moleșeală, oboseală, anorexie, greață, cefalee.
- faza icterică: icter, oboseală, greață, scaune de culoarea argilei, urină hiperchromă.

### C. 2.2. Etiologie

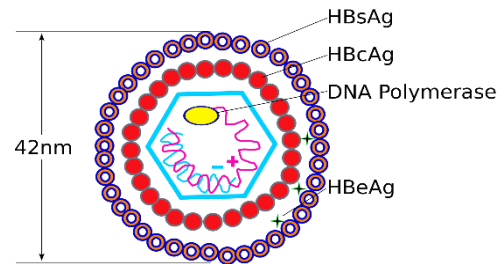
#### **Virusul hepatic B**

- familia Hepadnaviridae
- genul Orthohepadnavirus

Virus ADN cu structură complexă, circular, parțial dublu spiralat și are o lungime între 3020 și 3320 nucleotide.

*Înveliș dublu:*

- anvelopa (învelișul viral) – proteina de suprafață, denumită antigenul Australian, la moment este denumit AgHBs.
- nucleocapsida (ADN-polimerază și genom viral) conține cei mai importanți antigeni, care determină activitatea replicativă.



*Răspunsul imun al gazdei determină evoluția infecției cu HBV:*

- autolimitantă – răspuns imun eficient, ce corespunde majoritatea cazurilor;
- infecție persistentă – de la portaj asimptomatic la cronicizare;
- afectare extrahepatică – circulația CIC și depunerea acestora în diverse organe;
- evoluție severă, fulminantă, cu insuficiență hepatică – răspuns imun exacerbat la infecția cu HBV.

#### **Virusul hepatic D**

Virusul hepatic D este un virus mic, sferic, cu diametrul de 36 nm. Are un strat exterior, care conține trei tipuri de proteine de suprafață (AgHBs) mari, medii și mici și lipide, care înconjoară un nucleocapsid interior. Nucleocapsidul conține ARN circular, monocatenar, responsabil de replicarea formelor mari ( $\delta$ Ag-L) și mici ( $\delta$ Ag-S) ale antigenului delta ( $\delta$ Ag). Există trei genotipuri cunoscute ale HDV. Genotipul I are o distribuție la nivel mondial; genotipul 2 există în Taiwan, Japonia și Asia de Nord; și genotipul 3 se găsește în America de Sud.

### C.2.3. Clasificare

- Convențional clasificat în subtipuri serologice și genotipuri
- 9 subtipuri serologice de HBsAg: darn+, adrq-, ayr, ayw1, ayw2, ayw3, ayw4, adw2, and adw4
- 10 genotipuri virale, de la A–J
- Serotipurile și genotipurile variază geografic după răspândire
- Infecția sau imunizarea cu un genotip conferă imunitate pentru toate genotipurile

Caseta 1. Factori de risc	
Modalități de transmitere	
Perinatală	Parenterală
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Riscul de infecție perinatală este crescut, dacă mama are hepatită B acută în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină sau în termen de</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transmitere nozocomială (transfuzii, injecții, erori de sterilizare a echipamentului medico-chirurgical,</li> </ul>

<p>două luni de la naștere.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Riscul de a dezvolta infecții cronice este de 90% după infecția perinatală (sugarii până la 6 luni);</li> <li>• dar scade până la 20-50% la copii cu vârste cuprinse între 1-5 ani.</li> <li>• operația cezariană nu reduce riscul de transmitere;</li> </ul>	<p>contaminarea soluțiilor perfuzabile, intervenții chirurgicale, stomatologice)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tatuaje și piercing, acupunctura;</li> <li>• utilizarea intravenoasă a drogurilor.</li> <li>• contact sexual.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Receptivitatea este generală.</li> <li>• Contagiozitatea inițiază cu 2-8 săptămâni pînă la apariția manifestărilor clinice ale HBV acute, prezentînd un risc de infectare cu HBV pentru membrii familiei, partenerii sexuali.</li> <li>• După infecția acută, boala rămîne subclinică la 60-65% dintre pacienți; 20-25% dezvoltă hepatită acută, 5-10% devin purtători și 4% dezvoltă hepatită cronică.</li> </ul>	

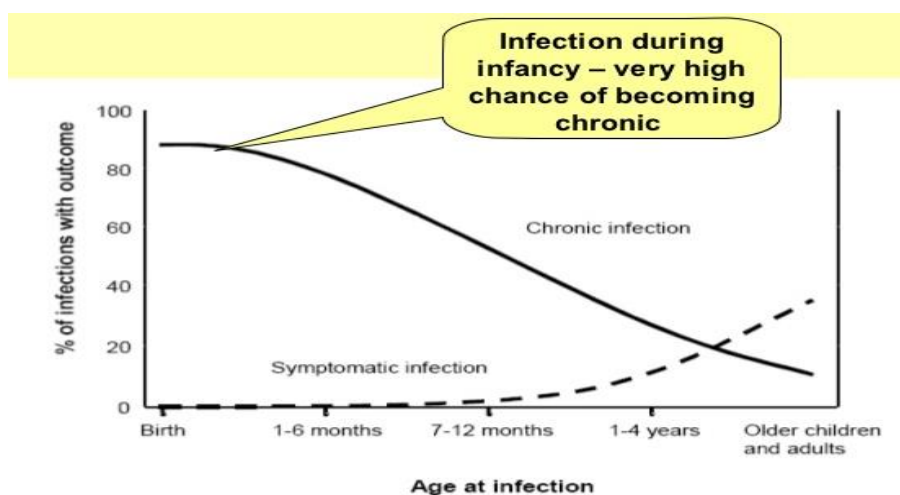


Fig.4 Cronicizarea infecției HBV în dependență de vârsta de infectare.

#### C.2.4. Profilaxia

<b>Caseta 2. Profilaxia</b>	
Profilaxia primară este vaccinarea.	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Profilaxia secundară constă în evitarea factorilor favorizanți și de risc. (Caseta 1)</li> </ul>	
<b>Caseta 3. Vaccinarea</b>	
<i>Copii de la mame AgHbs negativ</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- primele 24 ore vaccin monovalent</li> <li>- 2 luni vaccin monovalent sau combinat</li> <li>- 4 luni vaccin monovalent sau combinat</li> <li>- 6 luni vaccin monovalent sau combinat</li> </ul>
<i>Copii de la mame AgHbs pozitiv/ necunoscut</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-primele 12 ore de la naștere vaccin monovalent + Imunoglobulină specific antiHBs (HBIG 0,5 ml) intramuscular în locuri diferite.</li> <li>- 1 lună vaccin monovalent sau combinat</li> <li>- 2 luni vaccin monovalent sau combinat</li> <li>- 6 luni vaccin monovalent sau combinat</li> <li>testarea pentru HBsAg și anti-HBs la 1- 4 luni după administrarea dozei finale de vaccin.</li> </ul>
<i>Copii prematuri &lt; 32 săptămâni / &lt; 2000g</i>	<p>Dacă de la mame AgHbs negativ prima doză de vaccin se face la 1 lună după naștere sau la externare</p> <p>Dacă de la mame AgHbs positive / necunoscut primele 12 ore de la naștere vaccin monovalent + Imunoglobulină</p>

	specific antiHBs (HBIG 0,5 ml) intramuscular în locuri diferite, celelalte doze conform schemei de vaccinare.
Rapelurile se vor efectua în general după 5 ani de la schema vaccinală completă. Titrul protectiv este considerat un nivel al anticorpilor anti HBs > 10 UI/l. Dacă un control în cazul expunerii infectante descoperă un titru mai mic al anticorpilor se recomandă doză rapel.	
<p>Locul și modul administrării vaccinului anti HBVintramuscular:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nou-născuții și copiii &lt; 3ani – fața antero-laterală a coapsei (2 cm în afara liniei mediale); lungimea acului 2,22 cm</li> <li>• copiii &gt; 3 ani – regiunea deltoidă; lungimea acului 2,54 cm.</li> </ul> <p>la copiii cu diateze hemoragice se administrează subutanat, dacă s-a utilizat calea intramusculară se face hemostază locală prin compresie la locul administrării timp de 2 min. se poate administra simultan cu alte vaccinuri, doar în regiuni separate și fără mixare în aceeași seringă.</p> <p>Copiii nevaccinați ar trebui să completeze o serie de 3 doze.</p> <p>Copii cu vârsta cuprinsă între 11 și 15 ani: serii cu 2 doze (doze separate cu cel puțin 4 luni) de vaccin antiHBV, autorizat pentru utilizare la copiii cu vârsta cuprinsă între 11 și 15 ani.</p>	

### C.2.5. Screening-ul

#### Caseta 4. Screeningul:

##### *Nou-născuți de la mame*

- cu HBV, HDV,
- cu virusul imunodeficienței umane
- consumatoare de droguri

##### *Copii :*

- cu transaminaze serice crescute
- cu virusul imunodeficienței umane
- cu transfuzii, hemodializă
- cu transplanturi de organ
- cu tatuaje și piercing
- contact intrafamiliar
- copii din orfelinate, adolescenți (închisori)
- consumatori de droguri intravenoase
- adolescenți ce practică relații sexuale
- emigranți cu o prevalență înaltă a HBV

### C.2.6. Conduita pacientului

#### Caseta 5. Conduita de diagnostic

- Anamneza
- Manifestările clinice
- Teste de laborator

#### C.2.6.1. Anamneza

##### Casets 6. Anamneza

- prezența factoriilor de risc (vezi caseta 1, 4);
- coinfecție sau suprainfecție cu HDV;
- consumul de alcool;
- istoricul familial al infecției cu virusul hepatitei B și a cancerului hepatocelular

### C.2.6.2. Diagnostic clinic

#### Caseta 7. Manifestări clinice

- **Debut asimptomatic** (sugari ( $\approx 100\%$ ), 1-5 ani – 80-95%, copii > 5 ani – 50-67%);
- **Etapa prodromală:** febră, erupție cutanată, artralgie și artrită, diminuând, de obicei, o dată cu instalarea hepatitei acute;
- **Sindromul astenovegetativ**
  - astenie intermitentă sau persistentă, cu atât mai accentuată cu cât activitatea procesului este mai severă;
  - labilitate emoțională, insomnie, scăderea capacității de concentrare, cefalee.
- **Manifestări digestive**
  - poftă de mâncare diminuată; grețuri, mai rar vomă; intoleranța alimentelor grase;
  - senzații de greutate și de plenitudine în epigastriu; dureri surde în hipocondrul drept, senzații de compresiune;
  - icter, prurit cutanat, xantelasme, xantoame, modificare a culorii scaunului și a urinei, tegumente de culoare mai întunecată, uscate se remarcă în cadrul hepatitei cronice cu colestază.
- **Manifestări extradigestive**

*Afecțiuni endocrinologice, cutanate, nefrologice, cardiace, neurologice, hematologice sunt rar întâlnite la copii.*

- **Suprainfecția cu virusul hepatitei D** se manifestă prin hepatită acută recurentă sau hepatită fulminantă.
- **Hepatita fulminantă** fatală în 63-93%, manifestată cu icter, encefalopatie și fetor hepaticus.

#### Caseta 7. Examenul fizic

- **perioada acută:**
  - hepatomegalie moderată, netedă, relativ moale, regulată, indolentă; asociată cu splenomegalie minimă sau moderată.
- **perioada cronică:**
  - examenul fizic este în limitele normei în majoritatea cazurilor;
  - în afectarea hepatică avansată: splenomegalie, steluțe vasculare, „cap de meduză” (circulație colaterală abdominală), eritroza palmară, atrofia testiculară, ginecomastie;
  - în ciroza decompensată pot fi prezente icterul, ascita, edemele periferice și encefalopatia hepatică.

### C.2.6.3. Diagnosticul paraclinic

#### Caseta 8. Investigații de laborator și instrumentale

<b>Hemoleucograma</b>	hemoglobina, eritrocite, leucocite, trombocite N, ↓
<b>Teste biochimice</b>	ALT, AST – ↑ (sindrom hepatocitolitic); bilirubina și fracții, FA, GGT N, ↑ proteina totală, albumina, ureea – ↓ (sindrom hepatopriv); γ-globuline – ↑(sindrom imuno-inflamator). amilaza, lipaza, glucoza, creatinina;
<b>Coagulograma</b>	Protrombina, fibrinogenul N, ↓(sindrom hepatopriv); timpul de coagulare.
<b>Ecografia abdominală</b>	diagnostic diferențial
<b>Ecografia Doppler</b>	aprecierea complicațiilor (hipertensiunii portale).
<b>Markeri tumorali</b>	α-fetoproteina - diagnostic diferențial
<b>Esofagogastroduodenoscopia</b>	aprecierea prezenței și gradului varicelor esofagiene ( indicat: Fibroscan >20kPa și trombocite<150.000.) gastropatie hipertensivă 59% (dilatarea/ectazia vaselor în mucoasă

	și submucoasă în absența modificărilor inflamatorii); diagnosticul diferențial (sindromul Mallory-Weiss, ulcerul gastric și/sau duodenal hemoragic 38%)
<b>Coprocitograma</b>	scaun acolic; steatoree, acizii biliary

<b>Caseta 9. Interpretarea testării serologice și a acidului nucleic pentru hepatitele virale B și D</b>	
<b>VHB</b>	
<i>AgHBs</i>	antigen de suprafață, apare de la 4 săptămâni de la contactul cu virusul, scade în convalescență și dispare odată cu apariția anticorpilor anti HBs, iar în hepatita cronică persistă mai mult de 6 luni. Uneori poate persista în organism și după vindecare, situație numită de „purător sănătos (inactiv) de HBV”.
<i>anti HBs</i>	indică recuperarea și imunitatea împotriva infecției cu VHB sau istoricului imunizării
<i>anti HBc total</i>	apare după AgHBs, persistă toată viața, nefiind un marker serologic pentru infecția acută și nu se dezvoltă la persoanele a căror imunitate la HBV provine de la vaccin
<i>anti HBc IgM</i>	indică infecția recentă cu HBV, fiind detectabil la 4-6 luni după debutul bolii și este cel mai elocvent marker serologic al infecției acute. Un test negativ pentru anti HBc IgM asociat cu un test pozitiv pentru AgHBs identifică infecția cronică.
<i>AgHBe</i>	detectarea lui indică o replicare virală activă.
<i>anti HBe</i>	indică rezolvarea infecției (seroconversie) sau răspunsul la terapie
<i>ADN HBV</i>	indică o infecție activă cu replicare virală
<b>HDV</b>	
<i>anti HDV total</i>	Rezultat pozitiv în prezența AgHBs, indică coinfecției HBV / HDV sau superinfecția
<i>anti HDV IgM</i>	Rezultat pozitiv în prezența AgHBs, indică coinfecție sau superinfecție HBV / HDV. În cazul prezenței anti HDV total, și anti HDV IgM negativ, indică dispariția infecției
<i>ARN HDV</i>	indică o infecție activă

<b>Caseta 10. Interpretarea interrelațiilor testelor serologice și moleculare</b>						
<i>Fazele evolutive</i>	<i>AgHBs</i>	<i>AgHBe</i>	<i>anti HBe</i>	<i>ADN HBV</i>	<i>ALT</i>	<b>Necroză inflamatorie</b>
<i>Faza de toleranță imună</i>	+	+	-	$>2 \times 10^4 \text{ IU/ml}$	N	Absent/ușor
<i>Faza de clearance imun</i>	+	+	-	$>2 \times 10^4 \text{ IU/ml}$	N, ↑	Moderat/sever
<i>Faza inactivă</i>	+	-	+	$<200 \text{ IU/ml}$	N	Absent/ușor
<i>Faza de reactivare</i>	+	-	+/-	<i>Nedetectabil</i> $>2 \times 10^8 \text{ IU/ml}$	N, ↑	Activ
<i>Faza de infecție ocultă</i>	-	-	-	<i>Nedetectabil</i>	N	Absebt



Casetă 11. Interpretarea testelor serologice				
	AgHBs	anti HBc	anti HBs	Vaccinare
<i>HBV cronică</i>	+	+	-	Nu
<i>Imunitate, în urma infectării</i>	-	+		Nu
<i>Imunitate, în urma infectării sau fals-positiv</i>	-	+	-	Da, dacă nu este din zonă endemic
<i>Imunitate, în urma vaccinării</i>	-	-	+	Nu
<i>Neinfectat și neimunizat</i>	-	-	-	Da

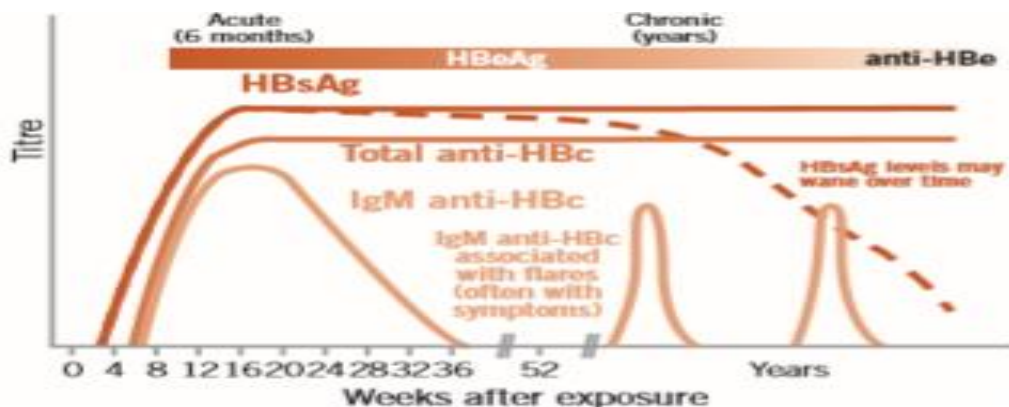


Fig 5. În HBV cronică seroconversia la anti HBe poate fi amânată mulți ani. AgHBe poate persista sau nici anti HBe și nici AgHBe nu pot fi detectate în prezența AgHBs. anti HBc total pot apărea relative devreme în infecția HBV, adesea la 1-2 săptăm. după AgHBs, anti HBc IgM scade aproximativ 6 luni mai târziu.

Casetă 12. Clasificarea HDV						
	AgHBs	ADN HBV	anti HBc IgM	anti HBc total	anti HDV	ARN HDV
<i>HBV acută cu coinfectia HDV</i>	+	+	+	-	+	+
<i>HBV cronică cu suprainfecția HDV</i>	+	+	-	-	+	+

Casetă 13. Teste non-invasive, pentru aprecierea fibrozei hepatice					
APRI	Componente	Cerințe	Interpretare	Fibroză	Cheltuieli
	Trombocite	Hemoleucograma	<0,5 lipsă fibroză	F0;F1;F2,F3; F4	+
	AST	Teste biochimice	0,5-1,5 fibroză 1-4		
			>1,5 ciroză		
<p>APRI = <math>\left[ \frac{\text{AST (UI/L)}}{\text{AST\_ULN (UI/L)}} \times 100 \right] / \text{număr de trombocite (10}^9\text{/L)}</math>            Exemplu: ASAT – 63 UI/L (la pacient), ASAT – 42 UI/L (norma), Trombocite – 137.000            Numărător = <math>\text{AST}(\text{la pacient}) / \text{AST}(\text{norma}) = 63/42 = 1,5</math>.  <b>APRI scor = <math>1,5 \times 100 / 137 = 1,09</math></b>  <a href="http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri">http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri</a></p>					
<b>FIB4</b>	Vârsta	Hemoleucograma	<1,45 lipsă		+

			fibroză		
	Trombocite	Teste biochimice	1,45-3,25 incert, necesită metode suplimentare	F0;F1;F2,F3; F4	
	ALT		>3,25 ciroză		
	AST				
<b>FIB4</b> = vârsta (ani) x AST(UI/L)/număr de trombocite (10 <sup>9</sup> /L x [ALT(UI/L)1/2] <a href="http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4">http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4</a>					
<b>Fibrotest</b>	Bilirubina	Teste biochimice		F0;F1;F2,F3; F4	++
	GGTP	Teste efectuate în laboratoare specializate			
	haptoglobina				
	A1-apolipoproteina				
	A2-macroglobulina				
<b>Elastografie tranzitorie</b>		Echipament specializat		F0;F1;F2,F3; F4	+++

<b>Caseta 14. Examinările instrumentale</b>	
Investigația	Rezultatele scontate
<b>Elastografia tranzitorie</b> - se efectuează pentru aprecierea gradelor de fibroză:	<ul style="list-style-type: none"> <li>grad 0-1 (F0 - F1): &lt;7,1 kPa (kilopascal)</li> <li>grad 2 (F2): 7,1 - 9,5 kPa</li> <li>grad 3 (F3): 9,6-13 kPa</li> <li>grad 4 (F4): &gt;13 kPa</li> </ul>
<b>Examen histologic este recomandabil</b> , în cazul în care pacientul dorește sau medicul necesită informații cu privire la stadiul fibrozei în scopuri de prognostic sau pentru decizia terapeutică	<ul style="list-style-type: none"> <li>- costisitor</li> <li>- invaziv, risc de complicații</li> </ul>

<b>Caseta 15. Sistemul METAVIR aprecierea gradului de fibroză</b>	
Gradul	Interpretare
<b>0</b>	<b>F0-</b> Absența fibrozei
<b>1</b>	<b>F1-</b> Fibroză portal, fără septuri
<b>2</b>	<b>F2-</b> Cîteva septuri din spațiul port în parenchim
<b>3</b>	<b>F3-</b> Septuri porto-porale și porto –centrale, fără ciroză
<b>4</b>	<b>F4-</b> Ciroză

<b>Caseta 16. Scorul ISHAK</b>			
<b>Hepatitis de interfață periportală sau periseptală</b>	<b>Necroza confluentă</b>	<b>Necroza focală, apoptoza și inflamație focală</b>	<b>Inflamație portală</b>
Absentă – 0	Absentă – 0	Absentă – 0	Absentă – 0
Minima (focașă, câteva spații porte) – 1	Necroza confluent focală – 1	Un focar sau mai puțin per camp – 1	Minima – 1

Usoară (focală, majoritatea spațiilor porte) – 2	Necroza zonei 3 în unele arii – 2	Până la 4 focare per camp – 2	Ușoară – 2
Moderată (continuă, sub 50% din spațiile porte sau septe) – 3	Necroza zonei 3 în majoritatea ariilor - 3	De la 5 la 10 focare per camp – 3	Moderată – 3
Severă (continuă, peste 50% din spațiile porte sau septe) – 4	Necroza zonei 3 + punți ocazionale portal-centrale – 4	Mai mult de 10 focare per camp – 4	Severă – 4
	Necroza zonei 3+ punți multiple portal-centrale – 5		
	Necroza panacinară sau multiacinară – 6		

**Tabelul 1. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale (AM) primare, specializate de ambulator și spitalicească.**

Investigația	AM primară	AM de ambulator	AM spitalizată
<i>Hemoleucograma</i>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Sumarul urinei</i>	<b>O</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Albumina</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Proteina și fracțiile ei</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Bilirubina</i>	<b>R</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<i>ALAT, ASAT</i>	<b>R</b>	<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Fosfataza alcalină</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Amilaza serică/urinară</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>GGTP</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>LDH</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Colesterolul</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Protrombina</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Fibrinogen</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Timpul de coagulare</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Ureea</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Creatinina</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Glucoza</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Fe seric, transferina, feritina</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>anti HCV IgM, anti HCV IgG</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>Genotipul</i>		<b>R</b>	<b>R</b>
<i>FibroTest</i>		<b>R</b>	<b>R</b>
<i>FibroScan (elastografia tranzitorie)</i>		<b>R</b>	<b>R</b>
<i>Examen histologic</i>		<b>R</b>	<b>O/R</b>
<i>AgHBs</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>anti HBs</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>anti HBc IgM</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>anti HBc IgG</i>		<b>O</b>	<b>O</b>

<i>AgHBe</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>anti HBe</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>ADN HBV cantitativ - PCR real time</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>anti HDV IgM</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>anti HDV IgG</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>ARN HDV cantitativ-PCR real time</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>HIV</i>		<b>O</b>	<b>O</b>
<i>CIC</i>		<b>R</b>	<b>O</b>
<i>PCR</i>		<b>R</b>	<b>O</b>
<i>FR, ASL-O</i>		<b>R</b>	<b>O</b>
<i>Grupa sanguină , Rh</i>		<b>R</b>	<b>O</b>
<i>ECG</i>		<b>R</b>	<b>R</b>
<i>Examenul ecografic</i>		<b>R</b>	<b>O</b>
<i>USG Doppler a sistemului portal</i>		<b>R</b>	<b>O/R</b>
<i>TC, RMN</i>		<b>R</b>	<b>O/R</b>
<i>FEGDS</i>		<b>R</b>	<b>R</b>

**Legendă: O – obligatoriu; R – recomandabil**

#### C.2.6.4. Diagnosticul diferențial

##### Caseta 17. Diagnosticul diferențial

Hepatita virală A, C, autoimună, toxică, boala Wilson, ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primară, deficit de alfa-1 antitripsină, hemocromatoza, afectarea parazitară a ficatului, infecția cytomegalovirus, herpes, tumori hepatice.

#### C.2.7. Tratament

##### Caseta 18. Tratament nemedicamentos

- Evitarea eforturilor fizice excesive
- Alimentație completă și echilibrată, suficientă caloric, administrate în prize mici, la ore regulate și individualizată în funcție de preferințe sau restricții dietetice determinate de alte afecțiuni
- Excluderea băuturilor alcoolice.

##### Caseta 19. Principiile tratamentului medicamentos

- *Obiective:*
  - Stoparea sau scăderea replicării virale
  - Normalizarea transaminazelor și a histologiei hepatice
  - Prevenirea dezvoltării cirozei și a cancerului hepatocelular
- **FDA** (*Food and Drug Administration*) a aprobat, începând cu anul 2016, 5 preparate medicamentoase de bază în tratamentul hepatitei cronice virale B la copii (*IFN-alpha* și 4 *NAs*: *tenofovir*, *entecavir*, *adefovir*, *lamivudină*);
- *IFN-alpha* este terapia de linia I, cu excepția copiilor cu ciroză decompensată,

##### Caseta 20. Preparate antivirale

Medicamentul	Vârsta	Doza	Durata	Avantaje	Dezavantaje
Peginterferonum alfa-2a*/Peginterferonum alfa-2b*	≥ 3 ani	Doza Peginterferonum alfa-2b*	48/96 săpt. (HBV/HDV)	-nu provoacă rezistență	-reacții adverse -

		=60μg×BSA**			administrare parenterală
Tenofovirum	≥6 ani	300 mg/zi per os	≥ 48 săpt. (+ 48 săpt. după seroconversia AgHBe)	rata de răspuns ridicată -lipsa rezistenței -reacții adverse minime -administrare per os	reduce densitatea minerală la copii
Entecavirum*	≥2 ani, dar se admite vîrsta mai mică dacă masa corporală depășește 10 kg.	<i>copii fără tratament anterior și cu hepatică compensată:</i> -10-11 kg - 0,15 mg per os > 30 kg - 0,5 mg per os 1 dată/zi; - ≥16 ani 0,5 mg per os 1 dată/zi; <i>copii tratați anterior cu lamivudinum:</i> -10-11 kg- 0,3 mg per os > 30 kg - 1 mg per os 1 dată/zi; <i>copii refractari la terapia cu Lamivudinum sau Telbivudinum</i> ≥16 ani 1 mg per os 1 dată/zi.	≥48 săpt. (+48săpt. după seroconversia HBeAg)	-rata de rezistență redusă - administrare per os	
Adefovirum dipivoxilum*	≥12 ani	10 mg/zi per os	≥48 săpt. (+ 48 săpt. după seroconversia AgHBe)	-administrare per os -parțial efektiv înrrezistență la lamivudină	-nu este aprobat pentru copii < 12 ani -rata de rezistență înaltă (în creșterea pe durata terapiei)
Lamivudinum	≥2 ani	3 mg/kg (Max. 100 mg), oral/zi	>48 săpt.	tolerabilitate înaltă	Induce rezistență

\*Preparate neînregistrate în Nomenclatorul de Stat al Medicamentelor, dar recomandate de Ghidurile internaționale bazate pe dovezi

$$**kg^{0.425} \times cm^{0.725} \times 0.007184 = BSA$$

[http://www.manuelsweb.com/bsa.htm?fbclid=IwAR1r-CcMWvBHUX6CU2Nx4y5PHYUsst4-DGd\\_FvW1txm0f4wi19HXcGx-sPw](http://www.manuelsweb.com/bsa.htm?fbclid=IwAR1r-CcMWvBHUX6CU2Nx4y5PHYUsst4-DGd_FvW1txm0f4wi19HXcGx-sPw)

#### Caseta 21. Pacienții ce necesită terapie individualizată

- Coinfecție cu HIV
- Copii din grupul de vîrstă 6-11 ani
- Examen histologic fără fibroză sau fibroză ușoară
- Tratament eşuat anterior (nonresponders și relapsers)

#### Caseta 22. Conduita terapeutică

- **monitorizare:**
  - ALT normal, AgHBe pozitiv, ADN HBV >20000 UI/ml ;
  - ALT normal, AgHBe negativ, ADN HBV <2000 UI ;
- **tratament antiviral :**
  - ALT valori crescute și AgHBe pozitiv, ADN HBV >2000 UI/ml ;
  - ALT valori crescute și AgHBe negativ, ADN HBV >20000 UI/ml ;

#### Caseta 23. Criteriile de spitalizare și externare

<i>Criterii de spitalizare</i>	<i>Criterii de externare</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inițierea terapiei antivirale</li> <li>• Reacție adverse la terapie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Răspuns la tratamentul medicamentos</li> <li>• Excluderea complicațiilor</li> <li>• Ameliorarea manifestărilor clinice și de laborator</li> </ul>

### C.2.8. Supravegherea

Tabelul 2. Monitorizarea pe parcursul terapiei antivirale

<i>Investigația</i>	<i>Săptămâna</i>				
	<b>0</b>	<b>12</b>	<b>24</b>	<b>36</b>	<b>48</b>
<i>Hemoleucograma desfășurată</i>	+	+	+	+	+
<i>Coagulograma*</i>	+	+	+	+	+
<i>Albumina, ALT, AST, GGT, FA, bilirubina, glucoza*</i>	+	+	+	+	+
<i>Ureea, creatinina*</i>	+	+	+	+	+
<i>Reticulocite, feritina</i>	+	+	+	+	+
<i>Urina HCG (fete &gt; 12 ani)</i>	+	-	-	-	-
<i>Sumar de urină</i>	+	+	+	-	+
<i>ADN HBV cantitativ</i>	+	+	+	-	+
<i>Medicul de familie**</i>	-	-	-	+	+
<i>IMSP IMC (DCSI)***</i>	+	+	+	+	+

\* Teste biochimice – albumina, bilirubina, FA, glucoza, urea și creatinina, protrombina – obligatoriu la inițierea terapiei antivirale, ulterior la necesitate).

\*\* Medicul de familie - săptămînal

\*\*\* IMSP IMC (DCSI) - Departamentul Consultativ Specializat Integrat, Institutul Mamei și Copilului

Tabelul 3. Monitorizarea postterapie antivirală, la copii pînă la 18 ani

	<b>2 ori/an</b>	<b>1 data/an</b>
<i>Medicul de familie</i>	+	+

<i>Teste biochimice</i>	+	+
<i>Examen ecografic</i>	-	+
<i>ADN HBV cantitativ</i>	-	+
<i>Medicul specialist</i>	-	+

### C.2.9. Complicații

<b>Caseta 24. Complicațiile hepatitei virale cronice C</b>	
<b>Hepatic</b>	<b>Extrahepatic</b>
hepatită fulminantă (rar), ciroză, hipertensiune portală, insuficiență hepatică, carcinom hepatocelular;	porfirie cutanată, sindromul Sjögren, ulcer cornean Mooren, crioglobulinemia tip II, glomerulonefrita membranoproliferativă, limfom non-Hodgkin.

### C.2.10. Prognostic

<b>Caseta 25. Pronosticul</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Depinde de:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnosticul precoce</li> <li>- Complanța pacientului</li> <li>- Complicațiile asociate</li> </ul> </li> <li>• a 9-a cauză de deces pe glob;</li> <li>• 1 mln decese/anual de infecție cronică cu HBV și a complicațiilor sale: ciroza sau carcinom hepatocelular.</li> </ul>

## D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<b>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</b>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic de familie certificat;</li> <li>• asistenta medicală;</li> <li>• laborant</li> </ul>
	<b>Dispozitive medicale:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cântar pentru sugari;</li> <li>• cântar pentru copii mari;</li> <li>• taliometru;</li> <li>• panglica-centimetru;</li> <li>• tonometru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• oftalmoscop.</li> </ul>
	<b>Examinari paraclinice:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, urinei</li> <li>• sumare, masele fecale la ouă de helminți;</li> <li>• indicatori biochimici: ALT, AST.</li> </ul>
	<b>Medicamente:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peginterferonum alfa-2a*</li> <li>• Lamivudinum</li> <li>• Adefovirum dipivoxilum*</li> <li>• Entecavirum*</li> <li>• Tenofovirum</li> </ul>
<b>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator</b>	<b>Personal:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic gastroenterolog pediatru certificat;</li> <li>• medic pediatru certificat;</li> <li>• medic de laborator;</li> <li>• medic imagist;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• medic morfopatolog;</li> <li>• medic funcționalist;</li> <li>• asistente medicale;</li> <li>• acces la consultațiile calificate</li> </ul>
	<p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cântar pentru sugari;</li> <li>• cântar pentru copii mari;</li> <li>• panglica-centimetru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• electrocardiograf;</li> <li>• ultrasonograf.</li> </ul> <p><b>Examinari paraclinice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramă, sumarul</li> <li>• urinei, indicilor biochimici (bilirubina și fracțiile ei, AST, ALT, amilaza serică), ionogramei (Na, K, Ca, Cl); Teste serologice AgHBs; anti HBs; anti HBc IgM; anti HBc IgG; AgHBe; antiHBe</li> <li>• cabinet radiologic.</li> </ul> <p><b>Medicamente:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Peginterferonum alfa-2b*</li> <li>• Lamivudinum</li> <li>• Adefovirum dipivoxilum*</li> <li>• Entecavirum*</li> <li>• Tenofovirum</li> </ul>
<b>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească</b>	<p><b>Personal:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• medic gastroenterolog pediatru certificat;</li> <li>• medic pediatru certificat;</li> <li>• medic de laborator;</li> <li>• medic imagist;</li> <li>• medic funcționalist;</li> <li>• asistente medicale;</li> <li>• acces la consultațiile calificate.</li> </ul>
	<p><b>Dispozitive medicale:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cântar pentru sugari;</li> <li>• cântar pentru copii mari;</li> <li>• panglica-centimetru;</li> <li>• fonendoscop;</li> <li>• tomograf computerizat;</li> <li>• rezonanța magnetică nucleară.</li> </ul>
	<p><b>Examinari paraclinice:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarul</li> <li>• urinei, indicilor biochimici (bilirubina și fracțiile ei, AST, ALT, amilaza serică), ionogramei (Na, K, Ca, Cl); Teste serologice AgHBs; anti-HBs; anti HBc IgM; anti HBc IgG; AgHBe; anti HBe</li> <li>• Teste moleculare ADN HBV cantitativ - PCR real time; anti HDV IgM; anti HDV IgG; ARN HDV cantitativ- PCR real time</li> <li>• cabinet radiologic;</li> <li>• cabinet de diagnostic funcțional;</li> <li>• laborator imunologic;</li> <li>• laborator bacteriologic;</li> <li>• serviciul morfologic cu citologie</li> </ul>





la alți copii dacă există un contact frecvent (de exemplu, contactul de uz casnic) sau un copil are multe zgârieturi sau tăieturi. În continuare sunt descrise persoanele care sunt susceptibile de a fi expuse la hepatita B:

- ❖ Copiii născuți de mame care au hepatită B
- ❖ Copii care sunt născuți de mame care au emigrat dintr-o țară în care hepatita B este larg răspândită, cum ar fi Asia de Sud-Est și China
- ❖ Copiii care locuiesc în centre de îngrijire pe termen lung sau care sunt invalizi
- ❖ Copiii care locuiesc în gospodării unde un alt membru este infectat cu virusul
- ❖ Copii care au o tulburare de coagulare a sângelui, cum ar fi hemo filia și necesită produse din sânge
- ❖ Copiii care necesită dializă pentru insuficiența renală
- ❖ Adolescenți sau adulți care participă la activități cu risc ridicat, cum ar fi consumul de droguri iv, parteneri sexuali multiple și / sau sex neprotejat

Oamenii pot contracta infecția cu virusul hepatitei B fără să știe cum au ajuns. Aproximativ o treime din cazurile de hepatită B din Statele Unite au o sursă necunoscută.

Un vaccin pentru hepatita B există și este acum utilizat pe scară largă pentru imunizarea de



rutină din copilărie. Copiii primesc primul vaccin între naștere și două luni, al doilea vaccin la o lună până la patru luni și al treilea vaccin la șase până la 18 luni și se recomandă înainte de vârsta de 11-12 ani. Trei doze sunt necesare pentru imunitate deplină și de durată. Vaccinul împotriva hepatitei B poate fi administrat în același timp cu alte vaccinuri.

Sugarii mamelor care au hepatită trebuie să primească imunoglobulină hepatită B și vaccinul împotriva hepatitei B în primele 12 ore de la naștere.

Copiii mamei cu hepatită B negativă pot primi prima doză de la naștere la vârsta de două luni. A doua doză trebuie administrată cel puțin o lună după prima doză.

A treia doză trebuie administrată cel puțin două luni după a doua doză și cel puțin patru luni după prima doză. A treia doză nu trebuie administrată sugarii mai tineri de șase luni.

În mod normal, hepatita cronică B este o boală ușoară la copii și adolescenți. Ca urmare, incidența inflamației ficatului, cicatrizarea, ciroza și cancerul la ficat sunt scăzute la copii și adolescenți. Cu toate acestea, la unii copii, virusul replică repede și provoacă leziuni hepatice extinse când sistemul imunitar al copilului atacă celulele hepatice infectate.

Scopurile principale de tratament pentru copii (și adulți) sunt:

- ❖ consolidarea sistemului imunitar, astfel încât acesta să poată ataca eficient infecția
- ❖ împiedica replicarea virusului, prezentând o încărcătură virală HBV nedetectabilă
- ❖ stimularea sistemului imunitar pentru a crea anticorpul (anti-HBe)
- ❖ să producă anticorpul de suprafață (anti-HBs), ceea ce înseamnă recuperarea de la infecție



Deși HDV este cel mai mic virus cunoscut pentru a infecta oamenii și este dependent de HBV pentru transmisie, este foarte patogen, cu un debut rapid de boală. Rezultatul bolii în mare parte depinde dacă HBV și HDV infectează simultan (co-infecție) sau dacă noul pacient infectat cu HDV este acronic infectat cu HBV (suprainfecție). Până la 70% din pacienții cu hepatită cronică D

dezvoltă ciroză cu mortalitate variind de la 2% la 20%, valori care sunt de 10 ori mai mari decât pentru hepatita B. Progresia la ciroza durează doar 5-10 ani, dar poate apar mai devreme de 2 ani de la infectare, în timp ce suprainfecția poate duce la HDV fulminant, care are o rată a mortalității de 80%. Toți copiii cu HBV, în special cei din țările cu prevalență ridicată sau cu factori de risc pentru HDV, trebuie să fie supus screening-ului cu anti-HDV total.

Nu există un tratament specific pentru infecția HDV acută sau cronică. Replicarea persistentă a HDV este cel mai important predictor al mortalității și necesitatea terapiei antivirale.

**Succese !**

**ANEXA 2. Fișa standardizată de audit bazat pe criterii pentru protocolul clinic național „Hepatita virală cronică B, D la copil”**

FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT BAZAT PE CRITERII PENTRU PROTOCOLUL CLINIC NAȚIONAL „Hepatita virală cronică B, D la copil”		
	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea instituției medico-sanitare evaluată prin audit	
2	Persoana responsabilă de completarea Fișei	Nume, prenume, telefon de contact
3	Perioada de audit	DD-LL-AAAA
4	Numărul fișei medicale a bolnavului staționar f.300/e	
5	Mediul de reședință a pacientului	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu se cunoaște
6	Data de naștere a pacientului	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
7	Genul/sexul pacientului	0 = masculin 1 = feminin 9 = nu este specificat
8	Numele medicului curant	
9	Patologia	Hepatita virală cronică C la copil
<b>INTERNAREA</b>		
10	Data internării în spital	DD-LL-AAAA sau 9 = necunoscut
11	Timpul/ora internării la spital	Timpul (HH: MM) sau 9 = necunoscut
12	Secția de internare	Departamentul de urgență = 0 ; Secția de profil pediatric = 1; Secția de profil chirurgical = 2; Secția de terapie intensivă = 3
13	Timpul parcurs până la transfer în secția specializată	≤ 30 minute = 0; 30 minute – 1 oră = 1; ≥ 1oră = 2; nu se cunoaște = 9
14	Data debutului simptomelor	Data (DD: MM: AAAA) 0 = până la 6 luni; 1 = mai mult de 6 luni; 9 = necunoscută
15	Aprecierea criteriilor de spitalizare	Au fost aplicate: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
16	Tratament administrat la Departamentul de urgență	A fost administrat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
17	În cazul răspunsului afirmativ indicați tratamentul (medicamentul, doza, ora administrării):	
18	Transferul pacientului pe parcursul internării în secția de terapie intensivă în legătură cu agravarea patologiei	A fost efectuat: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
<b>DIAGNOSTICUL</b>		
19	Esofagogastroduodenoscopia	A fost efectuată după internare: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
20	Alte investigații efectuate	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
21		În cazul răspunsului afirmativ indicați investigația efectuată.
<b>TRATAMENTUL</b>		
22	Tratament nemedamentos	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9

23	Tratament medicamentos	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
24		În cazul răspunsului negativ tratamentul efectuat a fost în conformitate cu protocol: nu = 0; da = 1
25	Răspuns clinic terapeutic	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
EXTERNAREA ȘI MEDICAȚIA		
26	Data externării sau decesului	Include data transferului la alt spital
27		Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
28	Durata spitalizării	ZZ
29	Implimentarea criteriilor de externare	Nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
30	Prescrierea recomandărilor la externare	Externat din spital cu indicarea recomandărilor: nu = 0; da = 1; nu se cunoaște = 9
DECESUL PACIENTULUI		

## BIBLIOGRAFIE

1. Bourlière M, Rabiega P, Ganne-Carrie N, Serfaty L, Marcellin P, Barthe Y, et al. Effect on HBs antigen clearance of addition of pegylated interferon alfa-2a to nucleos(t)ide analogue therapy versus nucleos(t)ide analogue therapy alone in patients with HBe antigen-negative chronic hepatitis B and sustained undetectable plasma hepatitis B virus DNA: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017.
2. Buchmann B, Dohner K, Schirdewahn T, et al. A screening assay for the identification of host cell requirements and antiviral targets for hepatitis D virus infection. *Antiviral Res.* 2017 Feb 20. 141:116-23.
3. Chen C-L, Yang J-Y, Lin S-F, Sun C-A, Bai C-H, You S-L, et al. Slow decline of hepatitis B burden in general population: Results from a population-based survey and longitudinal follow-up study in Taiwan. *J Hepatol* 2015;63:354–363.
4. Cornberg M, Wong VW, Locarnini S, Brunetto M, Janssen HL, Chan HL. The role of quantitative hepatitis B surface antigen revisited. *J Hepatol* 2017;66:398–411.
5. Custodio JM, Fordyce M, Garner W, Vimal M, Ling KH, Kearney BP, et al. Pharmacokinetics and safety of tenofovir alafenamide in HIV-uninfected subjects with severe renal impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 2016;60:5135–5140.
6. Hampel A, Solbach P, Cornberg M, Schmidt RE, Behrens GM, Jablonka A. Current seroprevalence, vaccination and predictive value of liver enzymes for hepatitis B among refugees in Germany. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2016;59:578–583.
7. <https://emedicine.medscape.com/article/964662-overview>
8. Huhn GD, Tebas P, Gallant J, Wilkin T, Cheng A, Yan M, et al. A randomized, open-label trial to evaluate switching to elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide plus darunavir in treatment-experienced HIV1-infected adults. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2017;74:193–200
9. Lewis R. Hepatitis B Vaccine Booster Unnecessary. *Medscape Medical News*. January 27, 2016; Accessed: May 17, 2016
10. Marcellin P, Xie Q, Paik SW, Flisiak R, Piratvisuth T, Petersen J, et al. Effectiveness of peginterferon Alfa-2a therapy in HBeAg-positive and HBeAg-negative patients with chronic hepatitis B: final results 3 years post-treatment of the prospective, global, observational S-collate study. *J Hepatol* 2017;64:S598–S599.
11. Niro GA, Smedile A, Fontana R, Olivero A, Ciancio A, Valvano MR, et al. HBsAg kinetics in chronic hepatitis D during interferon therapy: ontreatment prediction of response. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;44:620–628

12. Ordieres C, Navascues CA, Gonzalez-Dieguez ML, et al. Prevalence and epidemiology of hepatitis D among patients with chronic hepatitis B virus infection: a report from Northern Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar. 29(3):277-83.
13. Perinatal HBV: Timely Immunoprophylaxis Effective. Medscape Medical News. April 20, 2015; Accessed: May 17, 2016.
14. Petersen J, Thompson AJ, Levrero M. Aiming for cure in HBV and HDV infection. *J Hepatol*. 2016 Oct. 65(4):835-48.
15. Post FA, Tebas P, Clarke A, Cotte L, Short W, Abram ME, et al. Switching to tenofovir alafenamide, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, in HIV-infected adults with renal impairment: 96-week results from a single arm, multicenter, open label phase 3 study. *J AIDS* 2017;74:180–184.
16. Suvak B, Dulger AC, Suvak O, Yesilyurt AO, Gultepe B, Guducuoglu H. The prevalence and impact of brucellosis in patients with hepatitis delta virus infection: inside the Brucella outbreak with cirrhosis. *Arch Med Sci*. 2017 Mar 1. 13(2):377-82.