

ASOCIAȚIA ECONOMIE, MANAGEMENT
ȘI PSIHOLOGIE ÎN MEDICINĂ
THE ECONOMY, MANAGEMENT AND
PSYCHOLOGY ASSOCIATION IN MEDICINE

SĂNĂTATE PUBLICĂ,
ECONOMIE
ȘI MANAGEMENT ÎN MEDICINĂ

PUBLIC HEALTH, ECONOMY AND
MANAGEMENT IN MEDICINE

revistă științifico-practică
fondată în anul 2003

scientific-practical review
founded in 2003

6(51)/2013

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-07-2003.
Certificat de înregistrare nr. 145.

Prin hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și a Consiliului Național de Acreditare și Atestare din 30.04.2009, revista este inclusă în categoria **B** a publicațiilor de profil pentru publicarea rezultatelor cercetărilor științifice din tezele de doctorat în domeniile medicină, farmacie, economie și psihologie.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

Cofondatori:

Centrul Național de Sănătate Publică
Centrul Național de Management în Sănătate

Colegiul de redacție Editorial Board

Redactor-șef Editor in Chief

CONSTANTIN EȚCO

Membri Members

Ion Bahnarel – redactor-șef adjunct

Dumitru Tintiuc – redactor-șef adjunct

Mihai Magdei,

Mihai Ciocanu, Mihai Moroșanu

Secretar Secretary

Ludmila Goma

Consiliul de redacție

Ion Ababii
Constantin Andriuța
Grigore Belostecinic
Mircea Buga
Eugen Diug
Emil Anton (Iași)
Ludmila Ețco
Grigore Friptuleac
Stela Gheorghiiță
Ștefan Gheorghiiță
Victor Ghicavâi
Gheorghe Ghidirim
Eva Gudumac

Vladimir Hotineanu
Constantin Iavorschi
Vladimir Kucerenko (Moscova)
Iuri Lisițân (Moscova)
Oleg Lozan
Ion Mereuță
Ion Moldovanu
Benoit Nautre (Franța)
Nicolai Opopol
Gheorghe Paladii
Valeriu Pantea
Iurie Pânzaru
Mihai Popovici

Editorial council

Viorel Prisacari
Yousif Rahim (Italia)
Andrei Roșca
Valeriu Rudic
Victor Savin
Constantin Spânu
Ion Șalaru
Boris Topor
Teodor Tulcinschi (Israel)
Georghe Țăbărnă
Teodor Țârdea
Brigitha Vlaicu (Timișoara)
Ana Volneavski
Victor Vovc

Autorii poartă toată responsabilitatea pentru conținutul articolelor publicate.

Editura *Epigraf S.R.L.*
2012, str. București 60, of.11, Chișinău
tel./fax 22.85.87, e-mail: epigraf@mtc.md

Redactor literar – *Larisa Erșov*
Redactor limba engleză – *Corina Erșov*
Machetare computerizată – *Anatol Timotin*
Asistență computerizată – *Rodica Fărâmbă*
Coperta – *Iulian Grosu*

Conținutul revistei poate fi consultat pe adresa: www.public-health.md, www.cnsp.md

Adresa redacției:

Bd. Ștefan cel Mare 194^a (blocul 4, et. 4)
MD-2004, Chișinău, Republica Moldova
Telefon: (3732) 22-63-56, 20-52-15. Fax: 24-23-44
E-mail: economiemanagement@yahoo.com

**MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA**



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛDOVA**

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ B LA ADULT

Protocol clinic național

Chișinău 2013

Protocol clinic național „Hepatita cronică virală B la adult”

Aprobat la ședința Consiliului de Experti al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din 29.03.2011, proces-verbal nr. 1

Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 1343 din 27.12.2012
cu privire la aprobarea Protocolului clinic național
„Hepatita cronică virală B la adult”

Elaborat de colectivul de autori:

Vlada-Tatiana Dumbrava	d.h.ș.m., profesor universitar, șef Clinică medicală nr. 4, disciplina Gastroenterologie, DMI, USMF „Nicolae Testemițanu”
Liudmila Tofan- Scutaru	d.ș.m., conferențiar universitar, Clinica medicală nr. 4, disciplina Gastroenterologie, DMI, USMF „Nicolae Testemițanu”
Tiberiu Holban	d.h.ș.m., profesor universitar, șef Catedră Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
Iulianna Lupașco	d.ș.m., conferențiar cercetător, Laboratorul Gastroenterologie pe lângă Clinica medicală nr. 4, disciplina Gastroenterologie, DMI, USMF „Nicolae Testemițanu”
Adela Țurcanu	d.ș.m., asistent universitar, Clinica medicală nr. 4, disciplina Gastroenterologie, DMI, USMF „Nicolae Testemițanu”
Svetlana Țurcan	d.ș.m., cercetător coordonator, Laboratorul Gastroenterologie pe lângă Clinica Medicală nr. 4, disciplina Gastroenterologie, DMI, USMF „Nicolae Testemițanu”
Elina Berliba	d.ș.m., asistent universitar, Clinica medicală nr. 4, disciplina Gastroenterologie, DMI, USMF „Nicolae Testemițanu”

Recenzenți oficiali:

Victor Ghicavii	d.h.ș.m., profesor universitar, șef Catedră Farmacologie și Farmacologie Clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”
Valentin Gudumac	d.h.ș.m., profesor universitar, șef Catedră Medicină de Laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ala Nemerenco	d.ș.m., conferențiar universitar, USMF „Nicolae Testemițanu”
Constantin Spînu	d.h.ș.m., profesor universitar USMF „Nicolae Testemițanu”

CUPRINS

ABREVIERI	6
PREFAȚĂ	7
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	7
A.1. Diagnostic: hepatita cronică virală B la adult.....	7
A.2. Codul bolii	7
A.3. Utilizatorii protocolului.....	7
A.4. Scopurile protocolului	7
A.5. Data elaborării protocolului.....	8
A.6. Data actualei revizuirii.....	8
A.7. Lista și datele de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului	8
A.8. Definițiile folosite în document.....	9
A.9. Informație epidemiologică.....	9
B. PARTEA GENERALĂ	10
B.1. Nivel de asistență medicală primară	10
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu12	
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească.....	13
C.1. ALGORITMI DE CONDUCĂ	15
C.1.1. Algoritmul general al punctului final posibil în tratamentul infecției cronice cu VHB.....	15
C.1.2. Algoritmul de tratament pentru infecția cronică cu VHB (după "German Guidelines", Cornberg, 2011).	15
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	16
C.2.1. Clasificarea HCV B.....	16
C.2.2. Factori de risc	20
C.2.3. Screeningul HCV B	21
C.2.4. Conduita pacientului cu HCV B	22
C.2.4.1. Anamneza.....	22
C.2.4.2. Examenul clinic	22
C.2.4.3. Investigațiile paraclinice.....	23
C.2.4.3.1. Schemele de investigații paraclinice	23
C.2.4.3.2. Descrierea metodelor și a tehnicilor.....	27
C.2.4.3.2.1. Teste de diagnostic pentru infecția virală B.....	27
C.2.4.3.2.2. Evaluarea activității procesului și a gradului de afectare a ficatului.....	29
C.2.4.3.2.3. Metodele instrumentale în diagnosticul HCV B....	33
C.2.4.4. Diagnosticul diferențial.....	35
C.2.4.5. Criterii de spitalizare	36
C.2.4.6. Tratamentul HCV B.....	36
C.2.4.6.1. Modificări de comportament.....	36
C.2.4.6.2. Terapia medicamentoasă.....	36
C.2.4.6.2.1. Schemele de tratament al HCV B	36
C.2.4.6.2.2.Principiile de tratament medicamentos [7, 14, 15, 19]	38
C.2.4.6.2.2.1. Tratament antiviral	40
C.2.4.6.2.2.2. Tratament cu hepatoprotectori	52
C.2.4.7. Supravegherea pacienților	52
C.2.5. Complicații (subiectul protoalelor separate)	53
D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	54
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară.....	54
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu.....	54
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de terapie și secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale	55
D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de gastrologie/hepatologie ale spitalelor municipale și republicane; Spitalul Clinic Republican de Boli Contagioase „Toma Ciorbă”	55
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	56
ANEXE	57
Anexa 1. Principiile alimentației raționale	57
Anexa 2. Ghidul pacientului cu HCV B	58
BIBLIOGRAFIE	60

ABREVIERI

AASLD	Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (<i>American Association for the Study of the Liver Diseases</i>)
Ac	anticorpi
ADN	acid dezoxiribonucleic
AgHBe	antigenul e al virusului hepatic B (<i>hepatitis B e antigen</i>)
AgHBs	antigenul superficial (s) al virusului hepatic B (<i>hepatitis B s antigen</i>)
ALT	alaninaminotransferază
AMA	anticorpi antimitocondriali (<i>antimitochondrial antibodies</i>)
ANA	anticorpi antinucleari (<i>antinuclear antibodies</i>)
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 (<i>antibodies to liver/kidney microsome</i>)
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 (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
FA	fosfatază alcalină
FEGDS	fibroesofagogastroduodenoscopie
GGTP	gamaglutamiltranspeptidază
HC	hepatită cronică
HCC	carcinom hepatocelular (<i>hepatocellular carcinoma</i>)
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>)
TC	tomografie computerizată
USG	ultrasonografie
VHB	virusul hepatic B (<i>hepatitis B virus</i>)
VHC	virusul hepatic C (<i>hepatitis C virus</i>)
VHD	virusul hepatic D (<i>hepatitis D virus</i>)
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății (MS) al Republicii Moldova, constituit din specialiști ai Clinicii medicale nr. 4, disciplina Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă; ai Laboratorului de Gastroenterologie și ai Catedrei Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind hepatita cronică virală B la persoanele adulte și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnostic: hepatita cronică virală B la adult

- Faza bolii: faza I – „de toleranță imunitară”; faza II – „de reactivare imună, cu AgHBe pozitiv”, faza III – „statut de purtător inactiv de virus hepatic B (VHB)”; faza IV – „de reactivare imună, cu AgHBe negativ”; faza V – „AgHBs negativ – infecție ocultă” [0].
- Complicații: **fără complicații**

Exemple de diagnostic clinic:

- Hepatită cronică virală B, forma AgHBe pozitiv (viremie înaltă: ADN VHB 20.000.000.000 UI/ml), activitate minimală.
- Hepatită cronică virală B, forma AgHBe pozitiv (viremie înaltă: ADN VHB 2.000.000 UI/ml), activitate maximală.
- Hepatită cronică virală B, forma AgHBe negativ (viremie joasă: ADN VHB < 2.000 UI/ml), activitate minimală.
- Hepatită cronică virală B, forma AgHBe negativ (viremie înaltă ADN VHB 20.000 UI/ml), activitate moderată.
- Hepatită cronică virală B, forma AgHBs negativ (ADN VHB < 200 UI/ml nedetectabil în ser), activitate minimală.
- Infecție ocultă cu virusul hepatic B.

A.2. Codul bolii (CIM 10):

B18.0 Hepatita cronică virală B, cu antigenul Delta

B18.1 Hepatita cronică virală B, fără antigenul Delta

A.3. Utilizatorii protocolului:

- 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);
 - asociațiile medicale teritoriale (medici de familie și gastroenterolog, hepatolog, infecționist);
 - 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).

Notă: Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. A intensifica măsurile profilactice în domeniul prevenirii progresării rapide a hepatei cronice și a transformării în CH.
2. A ameliora depistarea HCV B fără complicații.
3. A spori calitatea examinării și a tratamentului pacienților cu HCV B, fără complicații.
4. A reduce ponderea complicațiilor la pacienții cu infecție cronică cu VHB.

A.5. Data elaborării protocolului: august 2008

A.6. Data actualei revizuirii: decembrie 2012

Data următoarei revizuirii: decembrie 2014

A.7. Lista și datele de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului

Numele	Funcția
Dr. Dumbrava Vlada-Tatiana, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, tel.: 205-540	Șef Clinică Medicală nr. 4 – disciplina Gastroenterologie, DMI, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Tofan-Scutaru Liudmila, doctor în medicină, conferențiar universitar, tel.: 205-510	Conferențiar universitar, Clinica Medicală nr. 4 – disciplina Gastroenterologie, DMI, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Holban Tiberiu, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, tel.: 205-362	Șef Catedră Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Lupașco Iulianna, doctor în medicină, conferențiar cercetător	Conferențiar cercetător, Laboratorul Gastroenterologie pe lângă Clinica Medicală nr. 4 – disciplina Gastroenterologie, DMI, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Țurcanu Adela, doctor în medicină, asistent universitar	Asistent universitar, Clinica Medicală nr. 4 – disciplina Gastroenterologie, DMI, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Țurcan Svetlana, doctor în medicină, conferențiar cercetător	Cercetător coordonator, Laboratorul Gastroenterologie pe lângă Clinica Medicală nr. 4 – disciplina Gastroenterologie, DMI, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Berliba Elina, doctor în medicină, asistent universitar	Asistent universitar, Clinica Medicală nr. 4 – disciplina Gastroenterologie, DMI, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Maximenco Elena, MPH	Expert local în sănătate publică, Programul Preliminar de Țară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare
Nedelcu Nina	Asistentă medicală, secția Hepatologie, SCR
Boțan Mihai	Pacient

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

Denumirea	Persoana responsabilă /semnătura/
Clinica Medicală nr. 4 – disciplina Gastroenterologie, DMI, USMF „Nicolae Testemițanu”	
Asociația medicală de Gastroenterologie și Hepatologie din RM	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Comisia științifico-metodică de profil „Medicina internă”	
Agenția Medicamentului	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Definițiile folosite în document

Hepatita cronică virală B este o afecțiune cronică necroinflamatorie, care afectează ficatul, ca urmare a persistenței infecției cu virusul hepatic B mai mult de 6 luni, este însoțită de modificări caracteristice biochimice și histologice și poate determina complicații severe precum ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular (HCC).

Hepatita cronică, AgHBe pozitiv, în faza de toleranță imună: AgHBe pozitiv, niveluri serice mari de ADN VHB (20.000.000–20.000.000.000 UI/ml), niveluri normale sau scăzute ale transaminazelor, necroinflamație hepatică ușoară sau absentă și progresarea lentă a fibrozei sau absența fibrozei.

Hepatita cronică virală B, AgHBe pozitiv, în faza de reactivare imună: prezența în serul sangvin a AgHBs nu mai puțin de 6 luni, AgHBe pozitiv și ADN HBV > 20.000 UI/ml, sporire intermitentă sau persistentă a transaminazelor, activitate necroinflamatorie hepatică moderată sau severă și progresare a fibrozei hepatice.

Purtător inactiv de VHB – AgHBe negativ, niveluri serice de AgHBs < 1000 UI/ml, ADN HBV de la nedetectabil până la < 2000 UI/ml, nivelul ALT – constant în cadrul valorilor normale, studiate cel puțin o dată la 3-4 luni, pe parcurs de minim 1 an.

Hepatita cronică virală B, AgHBe negativ, în faza de reactivare imună: prezența în serul sangvin a AgHBs nu mai puțin de 6 luni, lipsa AgHBe și prezența anticorpilor anti-HBe în serul sangvin, ADN HBV > 2000 UI/ml, activitate crescută a ALT și histologic – hepatită activă (indicele activității histologice după Knodell > 4 puncte), gradul de fibroză hepatică variat.

Hepatita cronică virală B, AgHBs negativ: ADN VHB în ser < 200 UI/ml, Ac anti-HBc pozitivi, Ac anti-HBe pozitivi, nivelul ALT depășește limita superioară a valorilor normale (LSVN), activitate necroinflamatorie hepatică ușoară, fibroză hepatică de divers grad.

Infecția ocultă cu VHB se caracterizează prin ADN VHB detectabil în ficat, cu ADN VHB în sânge la nivel scăzut (< 200 UI/ml) sau nedetectabil, prezența în ser a anticorpilor anti-HBcor pozitiv, cu sau fără anti-HBsAg pozitiv la persoanele la care AgHBs (cercetat în ser cu testele disponibile în prezent) se reduce până la un nivel nedetectabil.

A.9. Informație epidemiologică

Aproximativ o treime din populația lumii are dovezi serologice de infecție cu VHB și 350-400 milioane de oameni au antigenul de suprafață (AgHBs) al virusului hepatic B (VHB). Spectrul de boli și istoria naturală a infecției cronice cu VHB sunt diverse și variabile, variind de la o stare de purtător inactiv al VHB la hepatită cronică virală B progresivă, care poate evolua la ciroză hepatică (CH) și carcinom hepatocelular (HCC) [7, 8, 13, 14, 15]. Stadiul terminal al bolii hepatice sau HCC legate de VHB determină mai mult de 0,5-1 milioane de decese pe an și reprezintă în prezent 5-10% din cazurile de transplant de ficat [7, 8, 13, 14, 15]. Factorii virali și cei gazdă, precum și coinfectia cu alte virusuri, în special virusul hepatitei C (VHC), virusul hepatitei D (HDV) sau virusul imunodeficienței umane (HIV), împreună cu alte comorbidități, inclusiv abuzul de alcool și obezitatea, pot afecta cursul natural al infecției cu VHB, precum și eficacitatea strategiilor antivirale [7, 8, 11, 13, 14, 15, 24].

HCV B poate prezenta forme cu AgHBe-pozitiv sau cu AgHBe-negativ. Prevalența formei AgHBe-negativ de boală este în creștere în ultimul deceniu, ca urmare a îmbătrânirii populației infectate cu VHB și predominării genotipurilor specifice ale VHB și reprezintă marea majoritate a cazurilor în multe arii, inclusiv în Europa [7, 8, 13, 14, 15, 21, 24]. Morbiditatea și mortalitatea în HCV B sunt legate de persistența replicării virale și de evoluția spre ciroză și / sau carcinom hepatocelular. Studii longitudinale pe pacienții cu HCV B netratați indică faptul că la 5 ani după diagnostic, incidența cumulativă a dezvoltării cirozei variază de la 8% la 20%. Incidența cumulativă a decompensării hepatice peste 5 ani este de aproximativ 20% pentru pacienții cu ciroză compensată netratați [3, 4, 7, 8, 13, 14, 15, 24]. Pacienții cu ciroză decompensată netratați au un prognostic sărac, cu probabilitatea de supraviețuire de 5 ani egală cu 14-35% [3, 4, 7, 8, 13, 14, 15, 24]. Incidența HCC a crescut în toată lumea, în special datorită persistenței VHB și / sau a infecției cu VHC. În prezent aceasta constituie al cincilea cancer după frecvență, reprezentând aproximativ 5% din toate cazurile de cancer. Incidența anuală a HCC legată de VHB la pacienții cu CHV B este mare, variind de la 2% la 5%, atunci când este stabilită ciroza [4, 7, 8, 13, 14, 15, 24]. Cu toate acestea, incidența HCC legat de VHB pare să varieze geografic și să coreleze cu stadiul bolii hepatice și, eventual, cu expunerea la agenți cancerigeni de mediu, cum ar fi aflatoxina. Circulația populației și

migrația schimbă prevalența și incidența bolii în câteva țări cu endemie mică din Europa și din alte părți. Vor fi necesare resurse substanțiale de asistență medicală pentru un control al impactului bolii la nivel mondial.

Au fost identificate 8 genotipuri, cu diversă frecvență (A – 35%, B – 22%, C – 31%, D – 10%, E-H – 2%), care sunt în directă proporționalitate cu progresarea hepatitei și răspunsul la interferonoterapie. Genotipul B indică o progresare mai lentă către ciroza hepatică, un indice necroinflamator mai redus și rată scăzută de progresare spre cancer hepatic. Genotipurile A și B se asociază cu o frecvență mai înaltă de seroconversie a HBeAg în ani-HBeAg sub interferonoterapie.

Pentru prima dată, ca formă nosologică hepatita virală B în Republica Moldova a fost înregistrată în 1966 la nivel de 34.3 cazuri la 100.000 locuitori. În anul 2006 indicele de morbiditate prin hepatita virală B a fost de 7,48‰. Conform datelor statistice, în RM anual se înregistrează circa 2700 de purtători ai AgHBs noi depistați. Totodată, se menționează că în RM predomină formele AgHBe-negativ, ceea ce sugerează infecția cu VHB mutant, implicând probleme de opțiuni terapeutice [10]. De asemenea, se acordă o atenție deosebită infecției oculte cu VHB, care se poate transmite de la donatori la recipienți în 25-94% cazuri, care, la rândul lor, pot dezvolta ulterior hepatita virală B acută. Infecția ocultă cu VHB are risc înalt de dezvoltare a cancerului hepatic.

Anual în lume se înregistrează circa 10 mil. de persoane infectate cu VHD, cu dezvoltarea ulterioară de circa 100 mii cazuri de hepatită fulminantă, 400 mii – hepatită cronică, 700 mii – CH. Morbiditatea prin hepatita virală D în Republica Moldova se înregistrează oficial începând cu anul 1991 [15, 19].

Hepatita cronică virală B este o maladie care poate fi prevenită, prin imunizare specifică, totuși prevalența este sporită în populație, iar tratamentul timpuriu și adecvat ameliorează indicii mortalității provocate de această infecție [2, 3, 4, 7, 8, 9, 13, 14, 15, 24].

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motive (reperere)	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 evitarea și înlăturarea factorilor de risc pentru contractarea infecției cu VHB [2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 19, 24, 25, 26, 27].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaccinarea persoanelor cu risc sporit de infecție cu VHB [7, 8, 13, 14, 24] <p>În prezent se recomandă administrarea vaccinului în 3 doze (0, 1 și 6 luni), ceea ce duce la apariția nivelului de anti-HBs mai mult de 10 mil. UI/ml la circa 95% din persoanele vaccinate. Vaccinul se administrează i.m., în mușchiul deltoid. Durata imunității induse în urma vaccinării este, de obicei, > 5-10 ani.</p> <ul style="list-style-type: none"> Profilaxia post-expunere <p>În caz de expunere la VHB, este recomandată profilaxia post-expunere pentru toate persoanele nevaccinate. Se recomandă imunizarea pasiv-activă. Prima doză de imunizare activă ar trebui să fie administrată cât mai curând posibil, 12 ore după expunere, de obicei, este considerat cel mai târziu moment pentru profilaxia post-expunere eficientă. O doză de imunoglobulină specifică anti VHB ar trebui să fie administrată în același timp, în cazul în care sursa este cunoscută a fi AgHBs pozitiv. Celelalte două doze de vaccin urmează să fie administrate în funcție de programul obișnuit.</p> <p>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 (<100 UI / l), acestea vor necesita un al doilea ciclu de vaccinare.</p>

		<p>Persoanele care sunt documentate ca nonresponderi vor necesita două doze de imunoglobulină specifică anti-VHB, administrate la distanța de o lună.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Informarea populației referitor la acceptarea unui mod sănătos de viață: ✓ limitarea consumului de alcool: pentru bărbați < 30 ml/zi, pentru femei < 15 ml/zi (recalculat la etanol curat); persoanelor care au suportat hepatite virale li se recomandă excluderea definitivă a alcoolului; ✓ menținerea masei corporale optime (IMC 18,5 – 24,9 kg/m²); ✓ alimentația sănătoasă (<i>anexa 1</i>); ✓ exercițiile fizice aerobice zilnic, nu mai puțin de 30 minute; ✓ abandonarea fumatului; • Examinarea activă a persoanelor din grupul de risc (<i>tabelul 7</i>)
1.2. Profilaxia secundară	<p>Profilaxia secundară prevede:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ suprimarea progresării maladiei; ✓ reducerea riscului de transmitere a maladiei; 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Măsuri de suprimare a progresării maladiei la pacienții cu HCV B (<i>caseta 21</i>): ✓ evitarea alcoolului; ✓ evitarea medicamentelor hepatotoxice (<i>fără prescripția medicului</i>); ✓ vaccinarea contra hepatitei A.
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticarea și acordarea unui tratament adecvat pacienților cu HCV B [2, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 15, 19, 24, 25, 26, 27]. 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducerea riscului de transmitere a maladiei: ✓ 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 prin contact sexual, folosirea condoamelor.
1.3. Screeningul	<p>În 70-80% din cazuri bolnavii cu HCV B nu prezintă acuze și nu se adresează medicului, ceea ce dictează necesitatea depistării active [2, 7, 8, 10, 13, 14, 15, 19].</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examinarea pacienților cu acuze și simptome de patologie hepatică: ✓ screening serologic; ✓ screening biochimic; ✓ USG abdominală. • Examinarea activă a persoanelor din grupul de risc (<i>tabelul 7</i>)
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de HCV B	<p>Diagnosticul HCV B se confirmă prin datele de anamneză, rezultatele examenului clinic, ale investigațiilor instrumentale și de laborator [1, 3, 4, 6, 7, 8, 13, 14, 15, 19, 24].</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>C.2.4.1., caseta 6</i>). • Examenul clinic (<i>C.2.4.2., casețele 7, 8</i>). • Investigații paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) (<i>casețele 9, 10, tabelul 8</i>). • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (<i>casețele 13-19, tabelul 16</i>) • Aprecierea gradului de activitate, a caracterului de evoluție și a prognosticului (<i>casețele 11, 12; tabelele 1-6, 13-16</i>)
2.2. Luarea deciziei privind consultația specialistului și/ sau spitalizarea		<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă consultația de către specialist a bolnavilor: 1) cu diagnosticul primar stabilit de hepatită cronică; 2) cu HCV B și manifestări extrahepatice diagnosticate pentru prima dată (boli autoimune, manifestări cutanate, vasculare, boli endocrine etc.); 3) cu o progresare rapidă a bolii; 4) pentru inițierea tratamentului antiviral; 5) pentru expertiza vitalității. • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (<i>caseta 20</i>)

3. Tratamentul HCV B		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului și a alimentației micșorează progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [10, 15, 19, 24-27].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificările de comportament (<i>caseta 21</i>)
3.2. Tratamentul medicamentos	Tratamentul medicamentos este indicat în scop de: profilaxie și de control al semnelor maladiei, ameliorare a funcției hepatice; diminuare a progresării procesului patologic în ficat și prevenire a complicațiilor [2, 3, 4, 5, 7, 8, 12, 13, 14, 16].	Obligatorii (<i>tabelul 18, caseta 37</i>): <ul style="list-style-type: none"> Prelungirea tratamentului antiviral, indicat de medicul-hepatolog / gastroenterolog, strict sub egida specialistului-hepatolog / gastroenterolog. Tratamentul HCV B cu (<i>tabelul 18, caseta 37</i>): <ul style="list-style-type: none"> ✓ hepatoprotectoare; ✓ antifibrotice; ✓ antioxidanți. Recomandabil (<i>conform indicațiilor medicului-hepatolog / gastroenterolog</i>) (<i>tabelul 19, caseta 37</i>): <ul style="list-style-type: none"> aminoacizi; imunomodulatoare; tratamentul complicațiilor terapiei antivirale (<i>conform recomandărilor specialiștilor</i>).
4. Supravegherea	Se va efectua în colaborare cu hepatologul / gastroenterologul	Obligatoriu pentru toți bolnavii (<i>tabelul 24</i>): <ul style="list-style-type: none"> ✓ o dată la 6 luni.

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară prevede măsurile necesare pentru ameliorarea continuă a stării sănătății pacientului cu HCV B [14, 15, 16]. Măsurile profilactice au în obiectiv sporirea calității vieții persoanei care suferă de hepatită cronică, suprimarea progresării procesului patologic în ficat, reducerea riscului de transmitere a maladiei, diagnosticarea corectă și tratamentul adecvat acordat pacienților cu HCV B, prevenirea dezvoltării complicațiilor [2, 3, 4, 5, 7, 8, 12, 13, 14, 16, 24, 25, 26, 27].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Examinarea pacienților cu afecțiuni hepatice (<i>C.2.4.3.1.</i>). Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Măsuri de suprimare a progresării maladiei la pacienții cu HCV B: <ul style="list-style-type: none"> ✓ evitarea alcoolului; ✓ evitarea medicamentelor hepatotoxice (<i>fără prescripția medicului</i>); 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, foarfecelor sau a altor articole personale, care ar putea avea sânge pe ele; ✓ informarea partenerilor sexuali despre riscul de transmitere a infecției VHC prin contact sexual, folosirea condotelor.
1.3. Screeningul	În 70-80% din cazuri bolnavii cu HCV B nu prezintă acuze și nu se adresează medicului, ceea ce dictează necesitatea depistării active [7, 8, 10, 15, 19, 24, 25, 26, 27].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Examinarea pacienților cu acuze și cu simptome de patologie hepatică: <ul style="list-style-type: none"> ✓ screening serologic; ✓ screening biochimic; ✓ USG abdominală. Examinarea persoanelor din grupul de risc (<i>tabelul 7</i>)

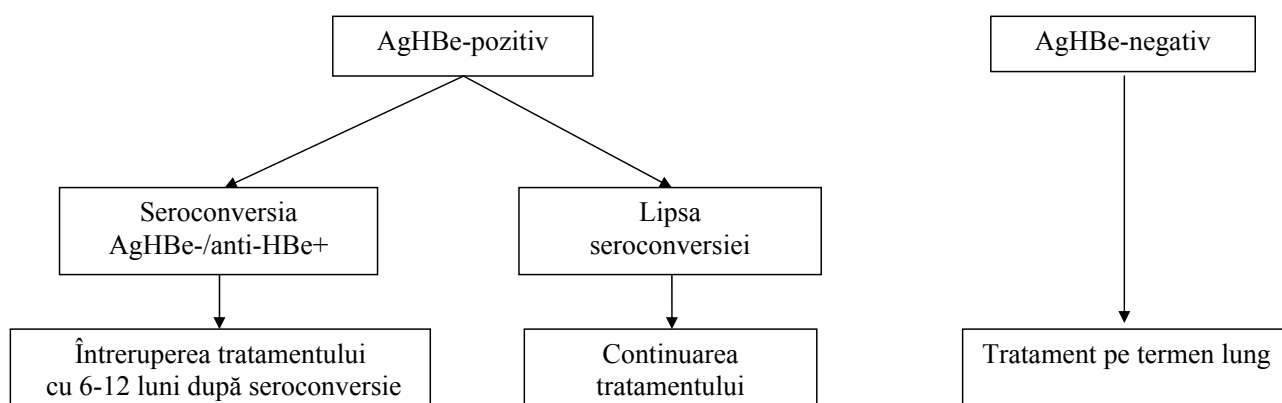
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de HCV B	Diagnosticul HCV B se confirmă prin datele de anamneză, rezultatele examenului clinic, investigațiilor instrumentale și de laborator [7, 8, 10, 15, 19, 24, 25, 26, 27].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (C.2.4.1., caseta 6) Examenul clinic (C.2.4.2., casețele 7, 8). Investigații paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) (C. 2.4.3.1, (casețele 9, 10, tabelul 9). Teste de diagnostic pentru infecția vitală B (caseta 10). Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (casețele 13-19, tabelul 16). Aprecierea gradului de activitate, a caracterului de evoluție și a prognosticului (casețele 11, 12; tabelele 1-6, 13-16).
2.2. Luarea deciziei privind consultația altor specialiști și / sau spitalizarea	Tratamentul manifestărilor neurologice ameliorează prognosticul bolii [4, 7, 8, 13, 14, 24, 27].	<ul style="list-style-type: none"> În caz de manifestări neurologice se recomandă consultația psihoterapeutului. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 20)
3. Tratamentul HCV B		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului de viață și a alimentației reduce progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [10, 14, 15, 24, 25, 26, 27].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificările de comportament (caseta 22)
3.2. Tratamentul medicamentos	Tratamentul medicamentos este indicat în scop de profilaxie și de control al semnelor maladiei, ameliorare a funcției hepatice, diminuare a progresării procesului patologic în ficat și prevenire a complicațiilor HCV B [4, 5, 7, 8, 10–17, 21, 22, 23, 24].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Ghidarea tratamentului antiviral, indicat în condiții de staționar. Tratamentul HCV C cu (tabelul 18, caseta 37) : hepatoprotectoare; antifibrotice; antioxidanți. Recomandabil (după indicații): <ul style="list-style-type: none"> tratamentul complicațiilor terapiei antivirale; aminoacizi; imunomodulatoare (tabelul 19, caseta 37).
4. Supravegherea	Supravegherea se va efectua în comun cu medicul de familie	<ul style="list-style-type: none"> Se recomandă examinarea complexă o dată la 6 luni (tabelul 25).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere (măsuri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Spitalizarea este necesară pentru efectuarea intervențiilor și a procedurilor de diagnostic și terapeutice, care nu pot fi executate în condiții de ambulatoriu (laparoscopia, biopsia ficatului etc.). Spitalizarea este rațională pentru pacienții cu o apariție și o progresare rapidă a manifestărilor extrahepatice și pentru inițierea tratamentului etiologic [7, 17].	<ul style="list-style-type: none"> Criteriile de spitalizare (caseta 20).

2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de HCV B	Diagnosticul de HCV B se confirmă prin datele de anamneză, rezultatele examenului clinic, ale investigațiilor instrumentale și de laborator [7, 10, 13, 14, 15].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (C.2.4.1., caseta 6). • Examenul clinic (C.2.4.2., casetele 7, 8). • Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate (la necesitate) (casetele 9, 10, tabelele 10-11). • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (casetele 13-19, tabelul 16). • Aprecierea gradului de activitate, a caracterului de evoluție și a prognosticului (casetele 11, 12; tabelele 1-6, 13-16). <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • În caz de manifestări psihoneurologice, se recomandă consultația psihoterapeutului.
3. Tratamentul HCV B		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului și respectarea dietei micșorează progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [5, 7, 8, 13, 14].	<p>Recomandat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regim de staționar, care implică restricția activității fizice a bolnavilor cu un grad de activitate moderat sau maximal. • Dieta 5 după Pevzner (anexa 1).
3.2. Tratamentul medicamentos	Scopul tratamentului HVC B este de a îmbunătăți calitatea vieții și supraviețuirea prin prevenirea progresării bolii spre ciroză, ciroză decompensată, stadiul final al bolii hepatice, HCC și deces. Acest obiectiv poate fi atins în cazul în care replicarea VHB poate fi suprimată într-o manieră susținută. Apoi, prin reducerea activității histologice a HVC B, se diminuează riscul de ciroză și de HCC, în special la pacienții fără ciroză hepatică [54] (B1). Cu toate acestea, <u>infecția cronică cu VHB nu poate fi eradicată complet</u> din cauza persistenței ADN covalent închis circular (cccDNA) în nucleul hepatocitelor infectate, ceea ce poate explica reactivarea VHB [26, 55, 56]. În plus, genomul VHB integrează în genomul-gazdă și ar putea favoriza și oncogeneza, cu dezvoltarea carcinomului hepatocelular [4, 5, 7, 8, 10-17, 21, 22, 23, 24].	<p>Obligatoriu (tabelul 20):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inițierea tratamentului antiviral, după indicații (casetele 25-26, 37; tabelele 20, 22). • Tratamentul HCV B cu: <ul style="list-style-type: none"> ✓ hepatoprotectoare; ✓ antifibrotice; ✓ antioxidanți. • Recomandabil (tabelul 21, casetele 30, 37) (după indicații): <ul style="list-style-type: none"> ✓ tratamentul complicațiilor terapiei antivirale; ✓ aminoacizi; ✓ imunomodulatoare.
4. Externarea	La externare este necesar de elaborat și de recomandat pentru medicul de familie tactica ulterioară de management al pacientului.	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul complet, detaliat; ✓ rezultatele investigațiilor și ale tratamentului efectuat; ✓ recomandările explicite pentru pacient; ✓ recomandările pentru medicul de familie.

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

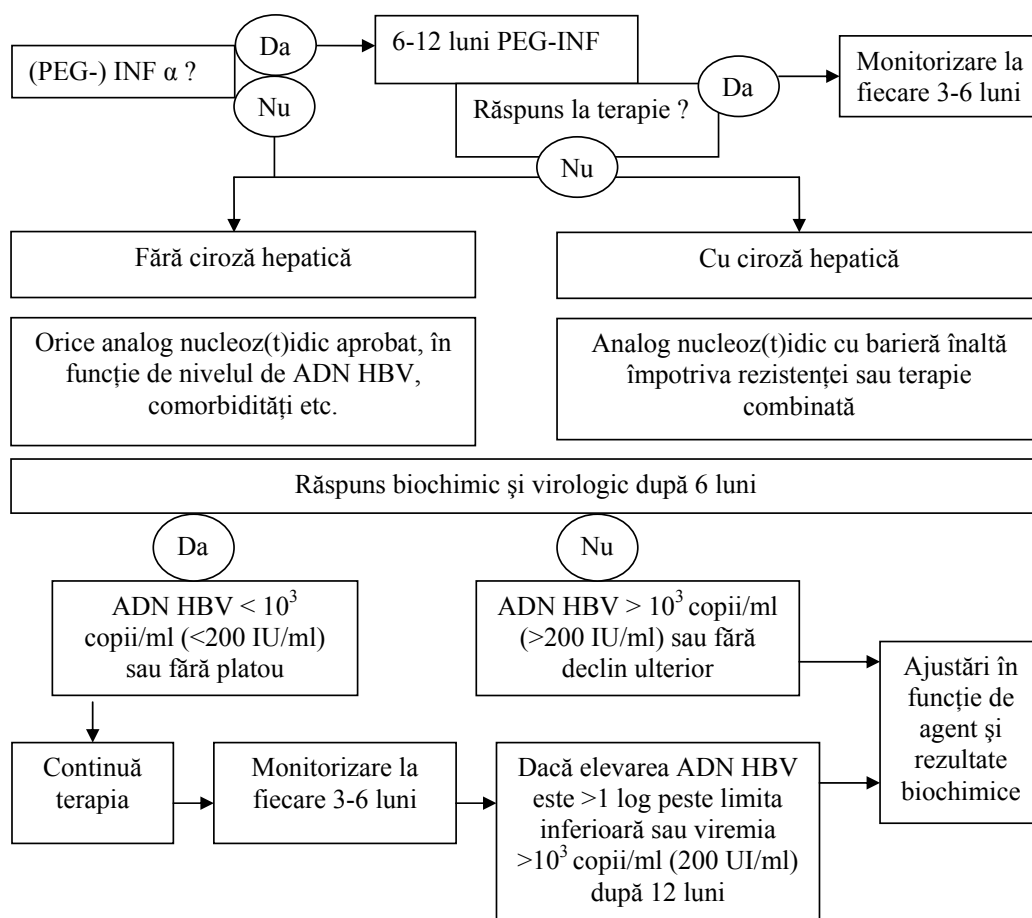
C.1.1. Algoritm general al punctului final posibil în tratamentul infecției cronice cu VHB



Sfârșitul tratamentului cu seroconversia AgHBs (AgHBs negativ, anti-HBs > 100 UI)

Notă. După realizarea seroconversiei AgHBe sau a AgHBs, tratamentul antiviral poate fi oprit. Cu toate acestea, se recomandă de a menține tratamentul pentru o perioadă de 6-12 luni după seroconversia AgHBe sau a AgHBs.

C.1.2. Algoritm de tratament pentru infecția cronică cu VHB (după „German Guidelines”, Cornberg 2011)



Notă. Trebuie întotdeauna luată în considerație indicația pentru terapia cu interferon. Pentru tratamentul cu analogi nucleotidici sau nucleozidici, se preferă agenți cu barieră genetică înaltă împotriva rezistenței, precum entecavir și tenofovir.

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea HCV B

Clasificarea actuală a hepatitei cronice se face în funcție de criteriile etiologice. Spectrul etiologic al hepatitelor cronice este redat în caseta 1.

Caseta 1. Clasificarea etiologică a hepatitei cronice (1994, Los Angeles, SUA):

1. Hepatita cronică virală B.
2. Hepatita cronică virală B cu D.
3. Hepatita cronică virală C.
4. Hepatita cronică mixtă (B + C, B + C + D).
5. Hepatita autoimună.
6. Hepatita cronică neclasificabilă ca virală sau autoimună.
7. Hepatita medicamentoasă sau toxică.
8. Boala Wilson.
9. Insuficiența de α_1 -antitripsină.
10. Ciroza biliară primitivă.
11. Colangita sclerozantă primară.

Caseta 2. Clasificarea internațională a hepatitei cronice, revizia X (CIM 10) individualizează:

- B18 Hepatita cronică virală.
- B18.0 Hepatita cronică virală B cu antigenul Delta.
- B18.1 Hepatita cronică virală B fără antigenul Delta.
- B18.2 Hepatita cronică virală C.
- B18.8 Hepatita cronică virală de altă genă.
- B18.9 Hepatita cronică virală de genă neprecizată.

Caseta 3. Clasificarea anatomopatologică a hepatitei cronice

- Hepatita cronică persistentă.
- Hepatita cronică activă, cu formele ușoară și severă.
- Hepatita cronică lobulară.
- Hepatita cronică septală.

Terminologia clinică pentru infecția cu VHB

1. **Hepatita cronică virală B** – inflamație cronică în țesutul hepatic, legată de persistența infecției cu VHB mai mult de 6 luni. Hepatita cronică virală B se divide în formele: AgHBe pozitivă și AgHBe negativă.
 - ✓ **Hepatita cronică AgHBe pozitivă:** prezența în serul sangvin a AgHBs nu mai puțin de 6 luni, AgHBe pozitiv și ADN HBV > 20.000 UI/ml, sporire intermitentă sau persistentă a transaminazelor, activitate necroinflamatorie hepatică moderată sau severă și progresare a fibrozei hepatice.
 - ✓ **Hepatita cronică AgHBe negativă:** prezența în serul sangvin a AgHBs nu mai puțin de 6 luni, lipsa AgHBe și prezența anticorpilor anti-HBe în serul sangvin, ADN HBV > 2000 UI/ml, activitate crescută a ALT și histologic – hepatită activă (indicele activității histologice după Knodell > 4 puncte), grad de fibroză hepatică variat.
2. **Portaj inactiv de VHB** – prezența AgHBs în serul sangvin mai mult de 6 luni, AgHBe negativ, Ac anti-HBe pozitiv, ADN HBV* de la nedetectabil până la < 2000 UI/ml, ALT*/AST* normal (*– studiate cel puțin o dată la 3-4 luni pe parcurs de minim 1 an).
3. **Recuperarea după hepatita acută B (rezolvare a hepatitei)** – infecție cu VHB suportată în antecedente, fără semne virusologice, biochimice și histologice, care confirmă activitatea virală sau prezența bolii. Recuperarea după hepatita acută B este, de obicei, însoțită de dispariția ADN VHB în ser. Cu toate acestea, ADN VHB poate rămâne detectabil în ser pentru mai mulți ani, fiind testat de teste PCR (Cornberg 2011), sugerând că **virusul persistă**, dar infecția este controlată de sistemul imunitar. Deci, „recuperarea după hepatita acută B” nu semnifică vindecare definitivă.

4. **Exacerbarea hepatitei virale B** – sporirea fluctuantă a activității transaminazelor mai mult de 10 ori față de limita superioară a normei.
5. **Reactivarea hepatitei virale B** – reapariția activității necroinflamatorii a afecțiunii hepatice la purtătorii neactivi de HBsAg sau la persoanele cu rezolvarea hepatitei virale B.
6. **Clearance HBeAg** – dispariția HBeAg la persoanele HBeAg pozitive.
7. **HBeAg: seroconversia** – dispariția HBeAg și determinarea anti-HBe la persoanele anterior HBeAg pozitive.
8. **Reversia HBeAg** – reapariția (apariția repetată) HBeAg la persoanele anterior HBeAg negative și anti-HBe pozitive.

Fazele infecției virale cu VHB

Infecția cronică cu VHB este un proces dinamic. Istoria naturală a infecției cronice cu VHB poate fi schematic împărțită în cinci faze, care nu sunt neapărat secvențiale.

Faza I, „de toleranță imunitară, cu AgHBe pozitiv”, este caracterizată prin *pozitivitatea AgHBe*, niveluri ridicate de replicare a VHB (reflectate de *nivelurile serice mari ale ADN-ului VHB*), *nivelurile normale sau scăzute ale transaminazelor, necroinflamația hepatică ușoară sau absentă și progresarea lentă a fibrozei sau absența fibrozei* [2, 3, 6, 8]. În timpul acestei faze, rata de pierdere spontană a AgHBe este foarte scăzută. Această primă etapă este mai frecventă și mai prelungită la subiecții infectați perinatal sau în primii ani de viață. Din cauza nivelurilor ridicate de viremie, acești pacienți sunt extrem de contagioși.

Faza II, „de reactivare imună, cu AgHBe pozitiv”, este caracterizată de *pozitivitate a AgHBe*, nivel relativ mai mic de replicare în comparație cu faza de toleranță imunitară (reflectată prin *niveluri mai mici de ADN VHB*), *niveluri crescute sau fluctuante ale transaminazelor, necroinflamație hepatică moderată sau severă și progresarea mai rapidă a fibrozei, comparativ cu faza anterioară* [2-4, 6, 8]. Această fază poate apărea după mai mulți ani de toleranță imună (epuizare parțială a toleranței) și este mai frecvent și / sau mai rapid atinsă de subiecții infectați, fiind adulți (în timpul maturității), paralel cu maturizarea imunității anti-VHB specifice. Aceasta poate dura de la câteva săptămâni la câțiva ani. Rata de pierdere spontană a AgHBe este îmbunătățită. Această fază se încheie cu seroconversia la anti-HBe.

Faza III, „a controlului imunologic – statut de purtător inactiv de VHB”, poate urma seroconversia din AgHBe la anticorpi anti-HBe. Este caracterizată de niveluri scăzute sau nedetectabile ale ADN VHB și de aminotransferaze serice normale. Înainte de clasificarea unui pacient ca „purtător inactiv de VHB”, este necesar de studiat nivelurile serice ale alaninaminotransferazei (ALT) și ale ADN VHB, cel puțin o dată la 3-4 luni, pe parcurs de minim 1 an. Nivelul ALT ar trebui să rămână constant în cadrul valorilor normale, poate varia în funcție de valorile (de limită) *cut-off* tradiționale (aproximativ 40 UI/ml) [14] și nivelurile ADN-ului VHB ar trebui să fie sub 2000 UI/ml. Unii „purtători inactivi de VHB”, cu toate acestea, pot avea niveluri de ADN VHB mai mari de 2000 UI/ml (de obicei, sub 20.000 UI/ml), însoțite de valori ale ALT persistent normale [14-17]. Pacienții cu ADN VHB <2000 UI/ml și valori crescute ale ALT, de obicei, ar trebui să fie supuși biopsiei hepatice pentru evaluarea cauzei afecțiunii ficatului. Ca urmare a **controlului imunologic** al infecției, statutul de purtător inactiv al VHB conferă la majoritatea pacienților un rezultat pe termen lung favorabil, cu un risc foarte scăzut de ciroză sau de HCC [18-20]. Dispariția AgHBs și seroconversia la anti-HBs poate să apară spontan în 1-3% cazuri pe an, de obicei, după mai mulți ani de nedetectabilitate persistentă a ADN-VHB [15]. Totodată, poate să apară, de asemenea, progresarea HCV B, de obicei AgHBe-negativă [21]. Prin urmare, „purtătorii inactivi de VHB” trebuie să-și determine ALT întreaga viață cel puțin la fiecare 6 luni după primul an și să-și măsoare periodic nivelurile de ADN VHB [14]. Cercetarea (*Follow-up*) ar trebui să fie mai frecventă în cazurile cu niveluri ale ADN-VHB mai mari de 2000 UI/ml. În aceste cazuri, ar putea fi utilă evaluarea noninvasivă a fibrozei hepatice și ar putea fi luată în considerație chiar biopsia hepatică [14]. La „purtătorii inactivi de VHB” au fost raportate **niveluri serice de AgHBs < 1000 UI/ml**, însă așa niveluri de AgHBs pot fi detectate ocazional și la pacienții cu HC B [22].

Faza IV, „AgHBe-negativă” a HCV B poate să urmeze seroconversia din AgHBe la anticorpi anti-HBe din timpul fazei de reactivare imună sau se poate dezvolta după ani sau zeci de ani la un pacient cu statut de purtător inactiv. Aceasta reprezintă o etapă mai târzie *de reactivare imună* în istoria naturală a infecției cronice cu VHB. Este caracterizată prin *reactivarea periodică, cu un model fluctuant al nivelurilor de ADN VHB și al aminotransferazelor și hepatită activă* [4, 23-25]. Acești pacienți sunt AgHBe-negativi și poartă o preponderență

a virionilor VHB cu substituții de nucleotide în promotorul precore și / sau promotorul bazal al regiunii core, care, prin urmare, nu pot să-și exprime AgHBe sau exprimă niveluri scăzute de AgHBe. HVC B AgHBe-negativă este asociată cu un nivel scăzut al ratelor de remisiune spontană prelungită a bolii [4, 23].

Este important și, uneori, dificil de a distinge cert purtătorii inactivi de VHB de pacienții cu HVC activă AgHBe negativă, la care pot apărea fazele de remisiune spontană. Purtătorii inactivi de VHB au un prognostic bun, cu un risc foarte scăzut de complicații, în timp ce bolnavii cu HC activă AgHBe negativă au boală hepatică activă, cu un risc ridicat de progresare spre fibroză hepatică avansată, ciroză și complicații ulterioare, cum ar fi ciroza decompensată și HCC. Este necesară o evaluare atentă a pacienților și, după cum s-a raportat la purtătorii inactivi de VHB, un minim de urmărire de 1 an la fiecare 3-4 luni a nivelurilor serice de ALT și a valorilor ADN VHB. De obicei, aceasta permite detectarea fluctuațiilor activității la pacienții cu HVC B activă, AgHBe-negativă [23].

Faza V, de „infecție cu VHB ocultă (latentă), AgHBs negativă”. După pierderea AgHBs, nivelul scăzut al replicării VHB poate persista, cu ADN VHB detectabil în ficat [26]. În general, ADN-ul VHB nu este detectabil în ser, în timp ce anticorpii anti-HBc, cu sau fără anti-HBs, sunt detectabili. Pierderea AgHBs înainte de debutul cirozei este asociată cu o ameliorare a rezultatului cu risc redus de ciroză, de decompensare și de HCC. Relevanța clinică a infecției oculte cu VHB [ADN VHB detectabil în ficat, cu ADN VHB la nivel scăzut (<200 UI/ml) sau nedetectabil în sânge] este neclară [26]. Imunosupresia poate duce la reactivarea VHB la acești pacienți [27, 28]. Dacă s-a dezvoltat ciroza hepatică înainte de pierderea spontană sau indusă de tratament a AgHBs, pacienții rămân cu risc de HCC [29-31] și, prin urmare, ar trebui să se continue supravegherea pentru HCC (C2), deși cost-eficacitatea supravegherii nu a fost stabilită în acest context.

În prezent se utilizează diverse scoruri pentru descrierea histopatologică a hepatitei cronice, care evaluează gradarea și stadializarea bolii hepatice cronice.

Tabelul 1. Scorul Knodell (1981)

1. Necroză periportală (NP) și necroză în punte	
✓ NP absentă	0
✓ NP minimă	1
✓ NP moderată (<50% SP)	3
✓ NP severă (>50% SP)	4
✓ NP moderată și necroză în punte	5
✓ NP severă și necroză în punte	6
✓ Necroză multilobulară	10
2. Leziuni degenerative și necroză lobulară	
✓ Absentă	0
✓ Minimă (corpi acidofili, celule balonizate în <1/4 lobuli)	1
✓ Moderate (atinge 1/4 – 2/3 din lobuli)	3
✓ Severe (> 2/3 lobuli)	4
3. Inflamație portală	
✓ Absentă	0
✓ Minimă (câteva celule inflamatorii în <1/4 SP)	1
✓ Moderată (numeroase celule inflamatorii în 1/4 – 2/3 SP)	3
✓ Severă (grupări compacte de celule inflamatorii în 2/3 SP)	4
4. Fibroză	
✓ Absentă	0
✓ Fibroză portală minimă	1
✓ Fibroză în spațiul Disse	1
✓ Fibroză în punte	3
✓ Ciroză	4

Notă. Concluzie: Scorul activității: 1+2+3; Scorul fibrozei: 4

Scor final: 7–10 = hepatită cronică persistentă

Scor final: > 14 = hepatită cronică activă

Tabelul 2. Indicele de activitate histologică modificat (Ishak și colab., 1995) [8, 10]

<i>Hepatita periportală sau de interfață, periseptală (A)</i>	
Absentă	0
Minimă (focală, câteva arii portale)	1
Ușoară (focală, majoritatea ariilor portale)	2
Moderată (continuă, <50% din tracturi sau septuri)	3
Severă (continuă, >50% din tracturi sau septuri)	4
<i>Necroza confluentă (B)</i>	
Absentă	0
Necroza confluentă, focală	1
Necroza zonei 3 în câteva arii	2
Necroza zonei 3 în majoritatea ariilor	3
Necroza zonei 3 + punți centroportale ocazionale (<i>bridging necrosis</i>)	4
Necroza zonei 3 + punți multiple centroportale	5
Necroza panacinară sau multanacinară	6
<i>Necroză focală, litică, apoptoză și inflamație focală (C)</i>	
Absente	0
Cel mult o zonă per câmp (x10)	1
Două – patru zone per câmp (x10)	2
De la 5 până la 10 zone per câmp (x10)	3
Mai mult de 10 zone per câmp (x10)	4
<i>Inflamație portală (D)</i>	
Absentă	0
Minimă (în câteva arii portale)	1
Ușoară (în majoritatea ariilor portale)	2
Moderată (moderată, în toate ariile portale)	3
Severă (marcată, în toate ariile portale)	4

Notă. În 1995 Ishak perfecționează scorul Knodel, introducând indicele de activitate histologică modificat, în care activitatea necroinflamatorie – gradarea – poate avea 18 puncte și stadiul fibrozei – stadializarea – poate avea 6 puncte, rezultatele exprimându-se separat. Se pot individualiza 4 trepte de severitate a hepatitei cronice: hepatita cronică minimă (scor 1-3), ușoară (4-8), moderată (9-12), severă (13-18).

Tabelul 3. Schimbările arhitecturale, fibroză, ciroză (stadializare modificată, Ishak și colab., 1995) [10, 15, 26]

Stadializarea (<i>Staging</i>)	Scor
Modificare	Scor
Fibroză absentă	0
Expansiuni fibroase ale câtorva arii portale, ± septuri fibroase scurte	1
Expansiuni fibroase ale majorității ariilor portale, ± septuri fibroase scurte	2
Expansiuni fibroase ale majorității ariilor portale, cu bridging porto-portal ocazional	3
Expansiuni fibroase ale majorității ariilor portale, cu bridging marcat (porto-portal, porto-central)	4
Bridging marcat (porto-portal și/sau porto-central, cu noduli ocazionali)	5
Ciroză, probabilă/definită	6
Caracteristici adiționale care trebuie notate, dar nu incluse în scor: fibroză intraacinară, fibroză perivenulară sau fleboscleroza venulelor hepatice terminale.	

Tabelul 4. Cuantificarea scorului HAI (1999)

1. Necroză periportală +/- necroză în punte	
✓ Absentă	0
✓ Necroză parcellară (<i>piecemeal necrosis = PN</i>) discretă	1
✓ PN moderată (<50% din hepatocitele ce înconjoară spațiile porte)	3
✓ PN marcată (>50% din hepatocitele ce înconjoară spațiile porte)	4
✓ Necroză parcellară moderată + necroză în punte (<i>bridging necrosis</i>)	5
✓ Necroză parcellară severă + necroză în punte (<i>bridging necrosis</i>)	6
✓ Necroză multilobulară (lobuli în continuitate)	10

2. Necroză focală și leziuni degenerative intralobulare	
✓ Absentă	0
✓ Discretă (corpi acidofili, balonizări, necroză focală în 1/3 din lobuli sau noduli)	1
✓ Moderată (implicarea de la 1/3 până la 2/3 din lobuli sau noduli)	3
✓ Marcată (implicarea a mai mult de două treimi de lobuli sau noduli)	4
3. Inflamație portală	
✓ Absentă	0
✓ Discretă (celule inflamatorii în mai puțin de 1/3 din spațiile porte)	1
✓ Moderată (celule inflamatorii în 1/3 până la 2/3 din spațiile porte)	3
✓ Marcată (celulele inflamatorii dense, mai mult de 2/3 din spațiile porte)	4
4. Fibroză	
✓ Absentă	0
✓ Expansiune fibroasă a spațiilor porte	1
✓ Fibroză în punte (cu legături porto-portale sau porto-centrale)	3
✓ Ciroză	4

Tabelul 5. Scorul METAVIR A (activitate)

Activitate (A)	Necroza lobulară		
	Absentă 0	Moderată 1	Severă 2
<i>Hepatita de interfață</i>			
Absentă 0	A0	A1	A2
Minimă 1	A1	A1	A2
Moderată 2	A2	A2	A3
Severă 3	A3	A3	A3

Notă. Scorul METAVIR are avantajul scorificării continue a fibrozei, cu ulterioara evaluare a ratei de progresare sau regresie a fibrozei.

Tabelul 6. Scorul METAVIR F (fibroză)

Absența fibrozei	F 0
Fibroză portală stelată, fără septuri	F 1
Fibroză portală, cu septuri rare	F 2
Fibroză portală, cu septuri	F 3
Ciroză	F 4

Notă. Pentru aprecierea gradării activității necroinflamatorii și a stadializării fibrozei în hepatita cronică, în Europa se utilizează cu precădere scorul METAVIR, introdus în 1996 de către *Bedossa* și *Poynard*.

C.2.2. Factori de risc

<p>Caseta 4. Factorii de risc în contractarea VHB [7, 8, 10, 13, 14, 15, 24, 26]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Administrarea percutană a medicamentelor și drogurilor cu utilaj medical nesteril • Recipienți de sânge și organe (transplant de organe, hemodializă) • Tatuaje, piercing și acupunctură • Copii născuți de mame VHB infectate • Contact habitual • Pacienți cu multiple transfuzii de sânge în anamneză • Lucrători medicali expuși la inocularea accidentală cu sânge infectat • Persoanele cu contacte sexuale neprotejate • Persoanele care se află în închisori și copiii din case-internat • Proceduri medicale
--

Caseta 5. Factorii de risc implicați în progresarea hepatitei virale B [3, 4, 5, 7, 8, 10, 13, 14, 15, 24, 26]

- Factorii virali:
 - ✓ Viremia înaltă
 - ✓ Genotipul virusului (C>B; D>A)
 - ✓ Mutațiile virusului (core-promoter, pre-S)
- Factorii-gazdă:
 - ✓ Vârsta de îmbolnăvire (perinatală, copilărie)
 - ✓ Sexul masculin
 - ✓ Determinarea fibrozei pronunțate (F3)
 - ✓ Determinarea activității inflamatorii pronunțate
 - ✓ Coinfecția cu VHC, cu VHD sau cu HIV
 - ✓ Predispunerea genetică*
- Alți factori:
 - ✓ Abuzul de alcool
 - ✓ Imunosupresie îndelungată (terapie cu steroizi, citostatice)
 - ✓ Fumatul*, obezitatea*, steatoza hepatică*, diabetul zaharat*

Notă. * – sunt necesare dovezi suplimentare.

C.2.3. Screeningul HCV B

În 70% din cazuri bolnavii cu HCV B nu prezintă acuze și nu se adresează medicului. Din această cauză, depistarea timpurie a patologiei hepatice necesită o tactică activă, în special aceasta se referă la pacienții din grupurile de risc.

Tabelul 7. Schema de examinare a persoanelor din grupurile de risc în depistarea timpurie a HCV B

<i>Grupuri de risc</i>	<i>Metode</i>	<i>Frecvență</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 	Screening serologic: AgHBs, anti-HBc, anti-HBs	O dată/an
	ALT, AST, FA, GGTP, bilirubină, colesterol, albumină, hemoleucogramă și tromboците	2 ori/an
<ul style="list-style-type: none"> • Copiii născuți de la mame cu VHB 	USG organelor interne (ficatului, splinei, sistemului portal, etc.)	O dată/an
	ADN-VHB, test cantitativ, prin PCR în regimul <i>real-time</i>	Peste o lună de la naștere, apoi la vârsta de 1 an
	Screening serologic: AgHBs, anti-HBc, anti-HBs	
	ALT, AST, FA, GGTP, bilirubină, colesterol, albumină, hemoleucogramă și tromboците	Peste o lună de la naștere, apoi o dată/an
	USG organelor interne (ficatului, splinei, sistemului portal etc.)	O dată/an

Femeile gravide	Screening serologic: AgHBs, anti-HBc, anti-HBs	La prima adresare și de repetat până la naștere
	ALT, AST, FA, GGTP, bilirubină, colesterol, albumină, hemoleucogramă și trombocite	
	USG organelor interne (ficatului, splinei, sistemului portal etc.)	

C.2.4. Conduita pacientului cu HCV B

C.2.4.1. Anamneza

Caseta 6. Moment-cheie în evaluarea antecedentelor personale

- Maladii hepatice sau biliare preexistente (hepatite de diferite etiologii, colangite etc.)
- Intervenții chirurgicale suportate
- Transfuzii de sânge și/sau de preparate medicale din sânge
- Toxicomanie, narcomanie
- Perversiuni sexuale
- Călătorii în țările cu endemie de infecție VHB
- Lucrători medicali (preponderent din secțiile chirurgicale, secțiile de hemodializă, secțiile hepatologice, de boli infecțioase etc.)
- Transplantul de organe
- Născut de mamă cu infecția cu VHB

C.2.4.2. Examenul clinic

Manifestările clinice în HCV B sunt în mare măsură dependente de activitatea procesului hepatic. În 70% din cazuri pacienții cu HCV B nu prezintă acuze și diagnosticul se stabilește „ocazional”.

Caseta 7. Acuzele posibile ale pacienților cu HCV B

- Astenie, reducere a potențialului de lucru, fatigabilitate, labilitate emoțională, insomnie, dispoziție suprimată, scăderea capacității de concentrare, cefalee – toate aceste semne fac parte din sindromul astenovegetativ, prezența căruia poate indica dereglarea funcției hepatice.
- Dureri surde în hipocondrul drept, senzații de greutate, compresiune în această zonă – de obicei, sunt condiționate de reacția capsulei ficatului (a tunicii seroase, a peritoneului visceral) la extinderea provocată de hepatomegalie. Uneori aceste acuze apar din cauza inflamației capsulei, a aderențelor între tunica fibroasă și peritoneul parietal.
- Reducerea poftei de mâncare, grețuri, mai rar vomă, eructații, senzații de greutate și de plenitudine în epigastru, intoleranța alimentelor grase, balonare a abdomenului, constipații, intoleranță alcoolică și a fumului de țigară – acestea formează sindromul dispeptic, care deseori este prezent la pacienții cu hepatite cronice.
- 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 extrahepatice din HCV B:

Cele două complicații majore extrahepatice ale infecției cronice cu VHB sunt poliarterita nodoasă și boala glomerulară. Ele apar la 10-20% din pacienții cu hepatită cronică B și sunt considerate a fi mediate de complexe imune circulante (Han, 2004).

- ✓ Poliarterita nodoasă: manifestările clinice sunt similare cu cele ce apar la pacienții cu poliarterită care sunt VHB-negativi. Ar putea fi un beneficiu clinic la tratamentul antiviral.
- ✓ Nefropatia / glomerulonefrita: VHB poate induce atât nefropatie membranoasă, cât și, mai rar, glomerulonefrită membranoproliferativă. Cele mai multe cazuri apar la copii. Semnul distinctiv clinic este proteinuria. În comparație cu poliarterita nodoasă, nu există nici un beneficiu semnificativ de tratament antiviral.
- ✓ Alte manifestări extrahepatice:

- *exoendocrine*: sindromul Sjogren, diabet zaharat, pancreatită cronică, tiroidită;
- *hematologice*: anemie hemolitică, aplazie celulară parțială, imunoglobulinopatie monoclonală, leucemie acută sau cronică, limfom, crioglobulinemie;
- *cutanate*: vitiligo, urticarie, vasculită ulcero-necrotică;
- *articulare și neuromusculare*: artrită, poliartrită reumatoidă, polimiozită, mialgii;
- *pulmonare*: alveolită fibrozantă, granulomatoză pulmonară, vasculită pulmonară;
- *autoimune*: miocardită, pericardită, tiroidită autoimună, sindromul antifosfolipidic, sindromul Reyno

Caseta 8. Inspecția pacienților cu HCV B

Percuția ficatului. Limita superioară a matității hepatice absolute coincide cu limita inferioară a plămânului drept – în normă; pe linia parasternală dreaptă ea se trasează pe marginea superioară a coastei VI (8-10 cm); pe linia medioclaviculară – prin spațiul intercostal VI (9-11 cm), pe linia axilară anterioară – pe coasta VII (10-12 cm); pe linia axilară medie – pe coasta VIII; pe linia axilară posterioară – pe coasta IX; pe linia scapulară – pe coasta X.

În clinică, pentru aprecierea dimensiunilor ficatului, este utilizată **metoda Curlov**. Prima dimensiune (AB) se stabilește de la limita superioară a matității hepatice absolute (A), pe linia medioclaviculară dreaptă, și până la marginea inferioară a ficatului (B). Apoi, de la limita superioară a ficatului se trasează o linie orizontală până la linia mediană pe stern (C) și de la acest punct se măsoară distanța (CD) până la marginea inferioară a ficatului pe linia mediană. Pentru aprecierea celei de-a treia dimensiuni (CE), se unește punctul C cu punctul de intersecție a lobului hepatic stâng cu arcul costal stâng (E). Dimensiunile normale, după Curlov, sunt 9 x 8 x 7 cm.

Palparea ficatului. Pentru a palpa ficatul, pacientul ocupă o poziție orizontală, culcat pe spate, fără pernă, cu mâinile aduse spre trunchi. Medicul fixează cu mâna stângă (palma și 4 degete) regiunea posterioară dreaptă inferioară a toracelui pacientului (corespunde cu fața posterioară a ficatului), iar degetul mare al mâinii stângi – pe arcul costal. Astfel se obține reducerea volumului cavității abdominale, apropierea pereților abdominali anterior și posterior, cu împiedicarea dilatării cutiei toracice. Concomitent, cu mâna dreaptă, în timpul inspirației se poate palpa marginea inferioară a ficatului. În inspirație, marginea inferioară a ficatului, lunecând pe peretele abdominal, nimereste într-un buzunar format de mâna palpatorului prin compresiunea peretelui abdominal anterior. Continuându-se inspirația, ficatul lunecă („sare”) din acest buzunar, trecând peste degetele examinadorului, și coboară pe sub ele mai în jos. Pentru hepatita cronică sunt caracteristice mărirea dimensiunilor organului, schimbarea formei ficatului, consistența elastică, cu suprafața netedă și marginea rotunjită a organului.

Palparea splinei poate fi efectuată în poziția pacientului culcat pe spate sau în decubit pe dreapta, cu picioarele flexate și relaxarea mușchilor abdominali. În timpul expirației, mâna examinadorului se adâncește în hipocondrul stâng, iar la inspirație splina, coborând în jos, poate fi simțită cu vârful degetelor. În starea normală, marginea splinei nu se palpează. Se consideră că, dacă se palpează numai marginea inferioară a splinei, atunci volumul ei este mărit de 1,5 ori. În timpul palpației se apreciază caracterul marginii, consistența, suprafața, sensibilitatea organului. La pacienții cu hepatită cronică splina este indoloreă, cu marginea rotunjită, consistentă, elastică, suprafața netedă.

Percuția splinei se efectuează în poziția pacientului în decubit pe dreapta. Se recurge la percuția nesonoră. Lungimea splinei se apreciază de-a lungul coastei X, de jos în sus, și medial, de sus în jos. În normă splina are lungimea de 6-8 cm. Pentru a stabili lățimea, se percută perpendicular coastei X, de la sunet mat spre sonor și invers. În normă lățimea splinei este de 4-6 cm.

C.2.4.3. Investigațiile paraclinice

C.2.4.3.1. Schemele de investigații paraclinice

Caseta 9. Recomandări în diagnosticul hepatitei cronice virale B

- Sunt stabilite teste serologice pentru evaluarea antigenilor și anticorpilor VHB.
- Progresele în tehnici de biologie moleculară au dus la dezvoltarea reacției de polimerizare în lanț (PCR) pentru determinarea directă a ADN VHB.

- Este necesară excluderea agenților etiologici alternativi, cum ar fi hepatita cu virusurile A, C, D. Testele serologice sunt folosite pentru a distinge infecția acută, autolimitată de infecția cronică cu VHB și pentru a monitoriza imunitatea indusă de vaccin. Aceste teste sunt, de asemenea, efectuate pentru a determina dacă pacientul ar trebui să fie luat în considerație pentru terapia antivirală. Testarea acidului nucleic pentru VHB: ADN-VHB este utilizat ca standard, pentru a cuantifica încărcătura virală cu VHB și pentru a măsura eficacitatea terapiei antivirale.
- Alte cauze ale bolilor hepatice cronice ar trebui să fie căutate în mod sistematic, inclusiv coinfecția cu VHC, VHD sau HIV, cu citomegalovirus, cu Epstein-Barr virus, cu enterovirusuri; la fel, medicamente hepatotoxice, chiar și medicamentele pe bază de plante ar trebui să fie luate în considerație atunci când este cazul.
- Comorbidități, inclusiv alcoolice, boala autoimună, steatohepatita sau steatoza hepatică ar trebui să fie evaluate.
- În cele din urmă, statutul de vaccinare și rezultatele testelor anterioare la fel ar trebui să fie utilizate pentru a ghida testarea corespunzătoare.

Tabelul 8. Lista de intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel de asistență medicală primară

Intervențiile și procedurile de diagnostic la nivel de asistență medicală primară	
Obligatoriu	Recomandabil
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoleucogramă, trombocite • ALT, AST, bilirubina, albumina • Markerii virali serologici: AgHBs, anti-HBc, anti-HBs, anti-HDV • Analiza generală a urinei • USG organelor abdominale • Consultația gastroenterologului-hepatolog sau infecționistului-hepatolog 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorpi anti-HCV • FA, GGTP • Protrombina • Colesterolul • Glucoza • Ureea • Proteina totală și fracțiile ei • FEGDS • ECG • Microradiografia cutiei toracice

Tabelul 9. Lista de intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel consultativ specializat

Intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel consultativ specializat	
Obligatoriu	Recomandabil
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoleucogramă, trombocite • ALT, AST, bilirubină, albumină, protrombină, GGTP, fosfatază alcalină • Screening serologic: AgHBs, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe • α-fetoproteina (pentru screeningul cancerului hepatic primar) • USG organelor abdominale • FEGDS sau Rn-scopia esofagului și a stomacului (pentru concretizarea diagnozei, screeningul complicațiilor) 	<ul style="list-style-type: none"> • ADN VHB, test cantitativ, prin PCR, în regim <i>real-time</i> • Genotipul viral • Evaluarea noninvasivă a fibrozei hepatice: Fibrotest sau Fibroscan (elastografie) • Autoanticorpi: ANA, AMA, SMA, anti-LKM-1 etc. • Screening serologic: anti-VHB Ig M, anti-VHC, anti-VHD • Crioglobuline • Fe seric, transferina, feritina, ceruloplasmina, Cu seric și urinar • Lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide • Proteina totală și fracțiile ei • Statutul imunologic celular și cel umoral • Nivelul hormonilor glandei tiroide: TSH, T3, T4 • Anticorpi autoimuni antitiroidieni: Ac antireceptor pentru hormon tireostimulator (Anti-rTSH), Ac antitireoglobulină (Anti-TG), Ac antiperoxidază tiroidiană (Anti-TPO) • USG Doppler a sistemului portal • Scintigrama hepatosplenică cu izotopi de Tc⁹⁹ • Tomografia computerizată • Rezonanța magnetică nucleară • ECG, microradiografia cutiei toracice • Analiza generală a urinei, ureea, colesterolul, glucoza • Consultația medicului-psihoterapeut

Tabelul 10. Lista de intervenții și de proceduri de diagnostic obligatorii la nivel de staționar

Intervenții și proceduri de diagnostic	Frecvența (în timpul internării)
Hemoleucograma, trombocitele	1 în 5-7 zile
ALT, AST, GGTP	1 în 5-7 zile
Bilirubină, protrombină, albumină	O dată, pentru precizarea diagnozei (repetare – după indicații)
Fe seric, ureea, colesterolul total	
ADN-VHB, test cantitativ, prin metoda PCR în regimul <i>real time</i>	O dată, pentru precizarea fazei infecției virale și /sau pentru a lua decizia de tratament antiviral sau pentru monitorizarea terapiei antivirale
Genotipul VHB	O singură dată, până la tratamentul antiviral
Aprecierea cantitativă a AgHBs	Pentru aprecierea fazei infecției cu VHB și / sau pentru ghidarea tratamentului antiviral
Crioglobulinele	O dată:
Anticorpi autoimuni pentru diagnosticul hepatitei autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM-1, anticardiolipinici	<ul style="list-style-type: none"> ✓ pentru evaluarea evoluției bolii; ✓ până la inițierea tratamentului antiviral; ✓ pentru monitorizarea terapiei antivirale
Anticorpi autoimuni antitiroidieni: Ac antireceptor pentru hormonul tireostimulator (Anti-rTSH), Ac antitireoglobulină (Anti-TG), Ac antiperoxidază tiroidiană (Anti-TPO)	
Evaluarea funcției tiroidiene (TSH, T3, T4)	
USG organelor abdominale	O dată
Ecografie Doppler a sistemului portal	O dată, pentru identificarea pacienților cu CH
Screening serologic (AgHBs, anti-HBc, AgHBe, anti-HBe, anti-HBs)	O dată
α-fetoproteina (pentru screeningul cancerului hepatic primar)	
Anticorpi anti-HIV-1, anti HIV-2	
USG Doppler a sistemului portal (pentru stabilirea prezenței hipertensiunii portale și identificarea pacienților cu complicații)	
FEGDS sau R-scopia esofagului și stomacului (pentru concretizarea diagnozei, screeningul complicațiilor)	
ECG, microradiografia cutiei toracice, analiza generală a urinei	O dată, repetare după indicații
Evaluarea noninvasivă a fibrozei hepatice: Fibrotest sau Fibroscan (elastografie)	O dată, necesară pentru decizia necesității tratamentului antiviral

Tabelul 11. Lista de intervenții și de proceduri de diagnostic recomandate la nivel de staționar

Intervenții și proceduri de diagnostic	Indicații
Anti-HDV, anti-VHC	Determinarea coinfecției cu alte virusuri hepatotrope
Ceruloplasmina, Cu seric și urinar	Excluderea bolii Wilson
Transferina, feritina	Excluderea hemocromatozei
Lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, apo-lipoproteide	Evaluarea modificărilor dismetabolice etc.
Lactatdehidrogenaza	Evaluarea sindromului citolitic, diagnostic diferențial
Aprecierea glicemiei și insulinei libere în sânge, cu evaluarea scorului HOMA-IR	La pacienții cu sindrom metabolic, diabet zaharat – evaluarea gradului de rezistență la insulină
Fosfataza alcalină	Evaluarea sindromului icteric, de colestază etc.
Reticulocite	Evaluarea sindromului anemic, precizarea diagnozei
Nivelul tiroxinei libere	Evaluarea funcției tiroidiene, până la inițierea tratamentului antiviral sau pentru monitorizarea terapiei antivirale

Calciul, Mg, P	Evaluarea funcției hepatice ✓ Diagnosticarea complicațiilor
Fibrinogenul, protrombina, timp de protrombină (Quick), INR	
Proteina totală și fracțiile ei Acidul uric	
Statutul imunologic celular și cel umoral: limfocite T (CD4, CD8) și B, IgA, IgM, IgG, complexe imune circulante	
Determinarea haptoglobinei (reprezintă o proteină sintetizată hepatic, reducându-se în afecțiunile hepatice)	Indice necesar pentru a evalua gradul de fibroză hepatică
Cercetarea gamaglobulinei (sporește în ciroza hepatică prin stimularea sintezei de către infiltratul limfoplasmocitar hepatic și medular)	Indice necesar pentru a evalua gradul de fibroză hepatică
Testarea alfa2-macroglobulinei	Indice necesar pentru a evalua gradul de fibroză hepatică
Scintigrama hepatosplenică cu izotopi de Tc ⁹⁹	➤ Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei și splenomegaliei ➤ Diagnosticul diferențial proces difuz/proces focar în ficat
Endoscopia digestivă superioară	➤ Evaluarea hipertensiunii portale
Laparoscopia	➤ Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei, al splenomegaliei, al ascitei, al icterului, al colestazei, al limfadenopatiei etc. de geneză confuză, când metodele neinvazive nu permit diagnosticarea cu certitudine ➤ Efectuarea biopsiei hepatice țintite
Biopsia ficatului ✓ transcutanată „oarbă”; ✓ transcutanată sub controlul USG; ✓ prin laparoscopie.	➤ Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei ➤ Diagnosticul diferențial al etiologiei bolilor hepatice, când metodele neinvazive nu permit diagnosticarea cu certitudine ➤ Evaluarea activității histologice și a stadiului de fibroză, inclusiv înainte de inițierea tratamentului etiologic
Tomografia computerizată standard, spiralată; la necesitate, TC în regim angiografic	✓ Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei, al splenomegaliei, al ascitei, al icterului, al colestazei, al limfadenopatiei etc. de geneză confuză
Rezonanța magnetică nucleară; la necesitate – în regim colangiografic	✓ Confirmarea sau excluderea proceselor de focar
Colangiografia endoscopică retrogradă	➤ Diagnosticul diferențial al icterului și/sau colestazei de geneză neclară
Fibroscan / elastografie, Fibrotest	➤ Evaluarea noninvazivă a fibrozei hepatice

Notă. Scorul HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance* – model de evaluare a homeostazei de rezistență la insulină) a fost descris în anul 1985 de către Matthews et al. HOMA-IR este folosit pentru a evalua gradul de rezistență la insulină.

Scorul HOMA = [glicemia a jeune (mmol/l) x insulinemia (μU/ml)] / 22,5:

- HOMA-IR < 2 – normal
- HOMA-IR ≥ 2 – patologic
- HOMA-IR > 4 – reflectă stadiul de prediabet zaharat.

C.2.4.3.2. Descrierea metodelor și a tehnicilor

C.2.4.3.2.1. Teste de diagnostic pentru infecția virală B

Caseta 10. Teste de diagnostic pentru infecția virală B

Determinarea markerilor serologici ai infecției cu VHB. Sunt utilizate teste enzimatiche imunologice (EIA – *enzyme immunoassay*) și teste recombinante (RIBA – *recombinant immunoblast assay*).

- **Antigenul de suprafață al VHB (AgHBs)**

Antigenul de suprafață al VHB este caracteristica serologică a infecției cu VHB.

AgHBs apare în ser de la 1 la 10 săptămâni după expunerea acută la VHB, înainte de debutul semnelor de hepatită și de elevarea alaninaminotransferazei serice. AgHBs, de obicei, devine nedetectabil după patru–șase luni la pacienții care s-au recuperat din hepatita B acută. Persistența AgHBs pentru mai mult de șase luni implică infecția cronică. Printre pacienții cu infecție cronică cu VHB, rata clearance-ului AgHBs este de aproximativ 0,5–1% pe an (Liaw, 1991). Dispariția AgHBs este urmată de apariția de anticorpi de suprafață ai virusului hepatitic B (anti-HBs). La majoritatea pacienților, anti-HBs persistă toată viața, conferind astfel imunitate pe termen lung.

La persoane cu AgHBs pozitiv a fost raportată coexistența AgHBs și anti-HBs (Tsang, 1986; Dufour, 2000). În majoritatea cazurilor, acești anticorpi nu sunt capabili să neutralizeze virionii circulanți. Aceste persoane ar trebui să fie, prin urmare, considerate purtători ai virusului hepatitic B.

Cuantificarea nivelului AgHBs se utilizează pentru a determina nivelurile de limită, pentru a distinge pacienții cu hepatită B activă de cei cu statut de purtător inactiv (Brunetto, 2010). În plus, o scădere continuă a nivelului AgHBs în timpul tratamentului cu IFN- α s-a folosit ca marker de răspuns la tratament (Marcellin, 2009).

- **Antigenul core al VHB și anticorpii anti-HBc**

Antigenul core al VHB (AgHBc) este un antigen intracelular, care este exprimat în hepatocitele infectate. Acesta nu este detectabil în ser. Anticorpii anti-HBc pot fi detectați pe parcursul infecției cu VHB în ser. În timpul infecției acute, anti-HBc este predominant de clasa IgM. Anti-HBc IgM este un marker important al infecției cu VHB în timpul perioadei de fereastră imunologică între dispariția AgHBs și apariția anti-HBs. Acești anticorpi pot rămâne detectabili până la doi ani după infecția acută. În plus, titrul de anti-HBc IgM poate crește la niveluri detectabile în timpul exacerbării hepatitei cronice B (Maruyama, 1994). Acest lucru poate fi o problemă de diagnostic, sugerând în mod incorect hepatita B acută. Alte cauze frecvente de exacerbare a hepatitei cronice virale B sunt suprainfecția cu virusul hepatitei D (delta virus) sau cu virusul hepatitic C. Anticorpii anti-HBc IgG persistă, împreună cu anti-HBs, la pacienții care s-au recuperat după hepatita acută virală B. Anticorpii anti-HBc IgG persistă, de asemenea, în asocieri cu AgHBs la cei la care infecția cronică cu VHB progresează.

Detectarea izolată a anticorpilor anti-HBc poate avea loc în trei setări:

- în timpul de fereastră imunologică, în perioada de hepatita B acută, atunci când sunt predominant anticorpii anti-HBc IgM;
- timp de mai mulți ani după recuperarea de la hepatita acută virală B, atunci când anticorpii anti-HBs au scăzut la niveluri nedetectabile;
- după mulți ani de infecție cronică cu VHB, când titrul AgHBs a scăzut sub nivelul de detectare. **ADN-VHB poate fi detectat în ficat la majoritatea persoanelor cu anticorpi anti-HBc izolați.** Transmiterea infecției VHB a fost raportată la donatorii de sânge sau de organe, cu anti-HBc izolat.
- Există, într-un mic procent de cazuri, teste cu rezultate fals-pozitive ale anti-HBc izolat.

Evaluarea persoanelor cu anti-HBc izolat trebuie să includă testarea repetată pentru anti-HBc, AgHBs, anti-HBe și anti-HBs. Cei care rămân cu anti-HBc pozitiv izolat ar trebui să fie testați pentru prezența anti-HBc IgM, pentru a exclude o infecție recentă cu VHB. Persoanele cu dovezi de boli hepatice cronice ar trebui să fie testate pentru ADN VHB, pentru a exclude infecția cronică cu VHB cu nivel scăzut de ADN VHB.

- **Antigenul e al VHB și anticorpii anti-HBe**

Antigenul e al VHB (AgHBe) este o proteină secretoare transformată pe bază de proteina precore.

Acesta este, în general, considerat a fi un marker de replicare a VHB și de infecțiozitate. Prezența AgHBe este, de obicei, asociată cu niveluri serice ridicate de ADN VHB și rate mai mari de transmitere a infecției cu VHB. Seroconversia AgHBe la anti-HBe apare timpuriu la pacienții cu infecție acută, înainte de seroconversia

AgHBs la anti-HBs. Cu toate acestea, seroconversia AgHBe poate fi întârziată, de la ani la zeci de ani, la pacienții cu infecție cronică cu VHB. La acești bolnavi, prezența AgHBe este de obicei asociată cu detectarea nivelurilor ridicate ale ADN VHB în ser și cu boală hepatică activă. Cu toate acestea, pacienții cu AgHBe pozitiv, cu infecția cu VHB dobândită perinatal pot avea concentrațiile serice normale de ALT și inflamație minimă în ficat (Chang, 1988).

Seroconversia AgHBe la anti-HBe poate fi asociată cu o scădere a AND-VHB în ser și cu remisiunea bolii hepatice. Totuși, unii pacienți continuă a avea boala hepatică activă după seroconversia AgHBe. Astfel de persoane pot avea niveluri scăzute de variante de tip salbatic cu VHB sau VHB cu un codon stop în precore, sau substituții duble de nucleotide în regiunea promotor de bază care să împiedice sau să scadă producția de AgHBe (Carman, 1989).

• **Teste ADN-VHB**

Pentru a evalua replicarea VHB, au fost elaborate testele calitative și cantitative pentru ADN VHB în ser. În prezent, cele mai multe teste ADN VHB utilizează tehnici PCR în timp real, cu o limită inferioară de detecție a infecției de aproximativ 20 UI / ml și o gamă de liniaritate de până la 8 log₁₀ UI/ml.

Recuperarea după hepatita acută B este, de obicei, însoțită de dispariția ADN VHB în ser. Cu toate acestea, ADN VHB poate rămâne detectabil în ser pentru mai mulți ani, dacă este testat prin teste PCR (Cornberg, 2011), sugerând că virusul persistă, dar infecția este controlată de către sistemul imunitar. Deci, „recuperarea de la hepatita acută B” nu semnifică vindecare totală.

La pacienții cu seroconversia AgHBe spontană sau indusă de tratamentul hepatitei cronice B, testele PCR, de obicei, rămân pozitive, cu excepția pacienților cu seroconversia AgHBs. În contrast, la mulți pacienți care dezvoltă seroconversia AgHBe nu sunt detectabile ADN-VHB în timpul terapiei cu AN. De fapt, mulți bolnavi cărora li se administrează terapie cu AN rămân cu AgHBe pozitiv, în ciuda faptului că în ser ADN VHB este nedetectabil pentru luni sau ani. Acest fenomen nu este explicat clar, dar este probabil legat de lipsa efectului direct al AN asupra infecției, asupra ADN VHB covalent închis circular (ccc-ADN) și asupra ARN-ului viral de transcriere și exprimarea de proteine virale.

Nivelurile de ADN VHB sunt, de asemenea, detectabile la pacienții cu hepatită cronică, cu AgHBe negativ, deși nivelurile sunt, în general, mai mici decât la pacienții cu hepatită cronică cu AgHBe pozitiv.

Din cauza fluctuațiilor nivelurilor de ADN VHB, nu există nici un nivel *cutoff* absolut, care să fie de încredere pentru a diferenția pacienții cu statut de purtător inactiv de cei cu hepatită cronică B, cu AgHBe negativ (Chu, 2002).

• **Determinarea genotipului VHB**

Se face înainte de inițierea tratamentului antiviral pentru hotărârea tacticii de tratament. VHB pot fi clasificate în opt genotipuri și patru serotipuri majore. Actualmente nu avem rapoarte cu privire la răspunsuri terapeutice la AN și la interferon α , care să difere în ceea ce privește diferite genotipuri. În plus, unele genotipuri, astfel ca B și C, pot avea un risc mai mare de dezvoltare a carcinomului hepatocelular. Cu toate acestea, în contextul clinic, în contrast cu hepatita C, diagnosticul genotipurilor VHB nu face parte din rutina clinică (Thursz, 2011).

• Diagnosticul infecției cu VHB poate fi, de asemenea, făcut prin detectarea AgHBs sau a AgHBe **în țesuturile hepatice**, prin colorarea imunohistochimică și a ADN-VHB prin hibridizare Southern, hibridizare *in situ* sau prin PCR.

Tabelul 12. Variantele serologice ale infecției mixte: VHB și VHD

Markeri virali	Hepatită acută prin coinfecție	Hepatită acută prin suprainfecție	Hepatită cronică VHD
AgHBs	pozitiv	pozitiv	pozitiv
anti-HBc IgM	pozitiv	negativ	negativ
AgVHD (ser)	pozitiv timpuriu, tranzitoriu, frecvent negativ	pozitiv timpuriu, tranzitoriu frecvent negativ	negativ
ARN VHD	pozitiv timpuriu, tranzitoriu, dar se menține mai mult timp decât AgVHD	pozitiv timpuriu, persistent	pozitiv

anti-VHD tot.	pozitiv tardiv, titre mici	Pozitiv, cu titre în creștere rapidă	pozitiv, titre mari
anti-VHD IgM	pozitiv, tranzitoriu poate fi singurul marker	pozitiv, cu titre în creștere rapidă	pozitiv, titre mari, variabile
AgVHD (ficat)	neindicat	pozitiv	pozitiv, iar în faze tardive – negativ

Notă. Coinfecția se dezvoltă în situația în care un individ sănătos este expus simultan la infecțiile VHB și VHD. La acești pacienți se dezvoltă hepatita mixtă VHB + VHD, cu apariția markerilor serologici caracteristici pentru ambele infecții acute. Variantele de rezolvare a coinfecției VHB + VHD: însănătoșire completă cu eliminarea virusurilor; hepatită fulminantă cu comă hepatică la a 4-5-a zi de icter și sfârșit letal; dezvoltarea hepatitei cronice. **Suprainfecția** se produce atunci când un individ purtător de AgHBs se suprainfectează cu VHD, determinând apariția unei hepatite acute D, pe fond de VHB. Dacă suprainfecția survine la bolnavii cu hepatită virală B cronică cunoscută, momentul suprainfecției poate fi interpretat ca o exacerbare a hepatitei virale B cronice. Evoluția infecției D este determinată de durata persistenței VHB, deoarece în infecția VHB cronică, în celulele hepatice permanent se elaborează cantități mari de AgHBs, iar virusul D are condiții favorabile pentru replicare.

C.2.4.3.2.2. Evaluarea activității procesului și a gradului de afectare a ficatului

Caseta 11. Dereglările posibile în hemoleucogramă în HCV B

- Anemie normocromă, normocitară datorată hipersplenismului.
- Anemie hemolitică, mai des, în caz de HVB C, asociată cu hepatita autoimună.
- Anemie, leucopenie, trombocitopenie ca urmare a terapiei antivirale cu interferoni sau cu analogi nucleozidici.
- Leucopenia este de cele mai multe ori expresia hipersplenismului hematologic, dar poate fi cauzată și de efectul supresor asupra măduvei hematogene, exercitat de virusurile hepatice.

Rezultatele testelor biochimice care reflectă funcțiile hepatice se încadrează în următoarele sindroame: **de citoliză, de colestază, imunoinflamator, hepatopriv.**

Tabelul 13. Indicatorii principali ai sindromului de citoliză

Denumire	Descriere	Normă
ALT	Cele mai mari concentrații de ALT sunt în ficat. ALT este depistată și în rinichi, în cantități mai mici – în inimă și mușchii scheletici. ALT se întâlnește exclusiv în formă citoplasmatică. În patologia hepatică, în prezența citolizei, în primul rând crește ALT (mai ales în hepatitele acute), fiind localizată în citoplasmă, este rapid eliminată din celulă în sânge. ALT are un timp de înjumătățire (T/2) de 47± 10 ore. În HCV B activă se remarcă sporirea ALT de 5-8 ori.	7-40 UI/l ✓ La adăugarea de piridoxin-5-fosfat activitatea enzimei crește cu 15% și mai mult.
AST	Este răspândită, în special, în ficat, miocard și mușchii striati; cantități reduse de enzimă se găsesc în rinichi, pancreas, pulmoni și eritrocite. La nivelul ficatului, 60% din AST este localizată în citoplasmă și 40% – în mitocondrii. În normă în serul sangvin se determină doar forma citozolică a AST, nu și cea de proveniență mitocondrială. Fermentul participă la metabolismul aminoacizilor (I etapă de diseminare indirectă a aminoacizilor) și metabolismul glucidic (gluconeogenza). Activitatea AST crește într-un șir de patologii, mai ales în leziunile țesuturilor bogate în această enzimă. AST este mai rapid metabolizată și are un timp de înjumătățire (T/2) de 17± 5 ore.	5-30 UI/l ✓ La adăugarea de piridoxin-5-fosfat – 0,17-0,51.

Notă:

- ✓ Este bine-venită interpretarea concomitentă a activității ALT și AST: informație despre localizarea și profunzimea leziunilor, despre activitatea procesului patologic.
- ✓ Activitatea AST și ALT în ficat este de aproximativ 7.000 și, respectiv, 3.000 ori mai mare decât activitatea în ser.
- ✓ Activitatea serică a AST și ALT poate fi influențată de un șir de alți factori diferiți de bolile hepatice, care vor fi luați în considerație la interpretarea rezultatelor de laborator.
- ✓ La persoanele adulte, activitatea AST și ALT este semnificativ mai înaltă la bărbați decât la femei; activitatea AST este mai joasă decât cea a ALT până la vârsta de aproximativ 60 de ani, când ele devin aproape egale.
- ✓ Activitatea ALT la femeile de vârstă fertilă poartă un caracter ciclic, fiind corelată de ritmurile lunare ale hormonilor sexuali. La femeile sănătoase, creșterea maximală a estradiolului se constată în vârful ovulator (a 12-a zi de la începutul ciclului menstrual). Dinamica activității ALT este asemănătoare cu cea a estradiolului. În vârful ovulator al ciclului menstrual activitatea ALT depășește de 1,5 ori valorile normale. O anumită corelație între nivelul activității ALT și creșterea estrogenilor a fost depistată și la pacientele cu hepatită virală, fapt ce trebuie luat în considerație.

Caseta 12. Determinarea gradului de activitate a procesului inflamator în patologia hepatică

Gradul de activitate a procesului patologic în ficat se evaluează conform expresivității sindromului de citoliză:

- 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.

Tabelul 14. Indicatorii principali ai sindromului de coleastăz

Denumire	Descriere	Normă
Bilirubina totală (BT), bilirubina conjugată (BC)	Dozarea bilirubinei totale, directe și indirecte, este obligatorie pentru diagnosticul icterelor. Icterul este apreciat ca ușor atunci când nivelul bilirubinei totale în serul sangvin nu depășește 85 mcmmol/l; icter moderat – 86-170 mcmmol/l; în icterul sever bilirubina este mai mare de 171 mcmmol/l.	BT – 8,5-20,5 μ mol/l (mcmmol/l) BC – 2,2-5,1 μ mol/l (mcmmol/l)
Fosfataza alcalină (FA)	FA constituie un grup de enzime ce catalizează hidroliza fosfaților organici sau neorganici la un pH alcalin. FA se găsește în ficat (în microvilozitățile canaliculelor biliare și la polul sinusoidal al hepatocitelor), oase, intestin, rinichi. FA serică este alcătuită din trei forme izoenzimatică: <i>hepatobiliară</i> , <i>osoasă</i> și <i>intestinală</i> , la care se adaugă în cursul sarcinii cea <i>placentară</i> . La adulți predomină izoenzima hepatică, la copii – cea osoasă. Activitatea FA crește la copiii între 3-17 ani de 2-2,5 ori. În absența afecțiunilor osoase sau a sarcinii, creșterea FA serice indică afectarea funcției hepatice. FA atinge valori de peste 3-10 ori mai mari în obstrucția biliară extrahepatică, coleastăza intrahepatică sau ciroza biliară primară. În hepatita virală sau alte hepatopatii parenchimotoase, fosfataza alcalină depășește de 1-2 ori norma. Creșteri de peste 2-10 ori față de normă, pe fondul celorlalte teste funcționale hepatice normale, sugerează existența unor metastaze hepatice sau a unei boli infiltrative hepatice maligne de tipul leucemiei, limfomului sau infecții hepatice cu fungi sau <i>Criptosporidium</i> . În obstrucția biliară parțială, creșterea fosfatazei alcaline poate apărea în prezența bilirubinei normale. Valorile crescute ale FA se interpretează în context clinic cu celelalte enzime de coleastăz: GGTP, 5-nucleotidaza, precum și cu bilirubina.	Conform instrucțiunilor anexate la test

GGTP (gama-glutamyltrans-peptidaza sau gama-glutamyltransferaza)	GGTP reprezintă fermentul de bază al transferului transmembranar al aminoacizilor și peptidelor. Fermentul este localizat în membranele plasmatice ale celulelor cu activitate înaltă de absorbție și de secreție: leucocite, eritrocite, ficat, tuburile renale proximale, pancreas și intestine. În ser ea este legată cu lipoproteinele de densitate înaltă sau joasă. Complexul GGTP – proteine cu densitate înaltă – se întâlnește preponderent în afecțiunile anicterice al ficatului; complexul GGTP – proteine cu densitate joasă – se întâlnește preponderent în disfuncții colestace. Activitatea GGTP în ser este determinată, în primul rând, de ficat. Activitatea GGTP poate crește atât în cadrul sindromului de citoliză (cu o sensibilitate mai redusă decât a transaminazelor), cât și în colestază. GGTP este considerată atât o enzimă de colestază, cât și un bun marker al bolii hepatice de cauză etanolică, toxică-/medicamentoasă ca urmare a inducerii microzomale de enzimă. Timpul de înjumătățire a GGT la oameni este de aproximativ 7-10 zile; în leziunile hepatice asociate consumului de alcool, timpul de înjumătățire sporește până la 28 de zile.	Bărbați: 15-106 mkmol/min x l sau 8-35 UI/l Femei: 10-66 mkmol/min x l sau 5-25 UI/l
Colesterolul total	Ficatul este sursa majoră de colesterol endogen circulant și este, după sistemul nervos, organul cel mai bogat în colesterol. Creșterea nivelului plasmatic al colesterolului în colestază se explică prin regurgitarea fracțiunii sale libere în circulație și sinteză hepatică crescută.	3,63-5,2 mmol/l
β-lipoproteidele	Corespund lipoproteinelor cu densitate joasă. Cresc în colestază.	3,0-4,5 g/l
Fosfolipidele totale	Peste 90% din fosfolipidele plasmatice sunt de origine hepatică. Cresc în colestază.	1,61–3,55 mmol/l

Tabelul 15. Markerii sindromului imunoinflamator

Denumire	Descriere	Normă
Globulinele serice	<p>α- și β-globulinele, ca și alte multe proteine, sunt sintetizate de hepatocite.</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ α1-globulinele sporesc în procesele acute și în acutizarea celor cronice, în leziuni hepatice, în toate tipurile de distrucție tisulară sau de proliferare celulară. ✓ α2-globulinele cresc în hepatopatiile inflamatorii și neoplazice procesele acute, mai ales în procesele exudative și purulente, în patologiiile cu implicarea sistemului conjunctiv, în tumori maligne. ✓ β-globulinele sporesc în hiperlipoproteinemii primare și secundare, în maladii hepatice – adesea semnificativ în obstrucția biliară, sindrom nefrotic, hipotireoză etc. ✓ γ-globulinele sunt reprezentate de IgA, IgM, IgG; cresc în procesele inflamatorii. 	<p>α1-globuline=3-5%;</p> <p>α2-globuline=8-10%;</p> <p>β-globuline=12-14%;</p> <p>γ-globuline=11-15%.</p>
Imunoglobulinele serice	<p>Imunoglobulinele sunt produse de plasmocite și nu vizează direct funcția hepatică, sunt variabile, fiind influențate de inflamație și infecții. IgG – componentul principal al răspunsului imun umoral – sporește în infecția cronică cu VHB sau VHC. Creșterea nivelului IgA se observă în caz de boală alcoolică a ficatului. Elevarea IgM este caracteristică pentru ciroza biliară primitivă.</p>	<p>IgM – 0,5-3,70 g/l</p> <p>IgG – 8-17 g/l</p> <p>IgA – 0,9-4,5 g/l</p>

Limfocitele T CD4 ⁺ T CD8 ⁺	Efectorii imunității mediate celular sunt limfocitele T helper (CD4 ⁺) și T supresori (CD8 ⁺). La pacienții cu hepatită cronică virală, se determină o concentrație crescută de celule Th virus specifice și a citochinelor secretate de ele. Limfocitele T citotoxice au rol important în controlul replicării virale și în producerea leziunilor hepatocelulare mediate imun.	0,5-0,7 x 10 ⁹ /l 0,4-0,6 x 10 ⁹ /l
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	Raportul CD4 ⁺ /CD8 ⁺ este un indice imunoreglator, care sporește în cazul dezvoltării componentului autoimun și descrește în imunodeficitul sever. Raportul dintre T limfocitele hepatice CD4/CD8 depinde de nivelul viremiei și nu depinde de genotipul viral.	1,2-1,5

Notă. Proba cu timol atestă o disproteinemie, care nu este tipic hepatică. Viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) poate fi crescută, dar fără semnificație, cu forma clinică de boală.

Tabelul 16. Indicatorii principali ai sindromului hepatopriv

Denumire	Descriere	Normă
Proteina totală	Pentru maladiile hepatice cu insuficiența funcției de sinteză este caracteristică hipoproteinemia.	65-85 g/l
Albuminele serice	Albumina este o proteină plasmatică, cantitatea cea mai mare este produsă de hepatocite. Rata de sinteză depinde de un șir de factori, inclusiv suplimentarea cu aminoacizi, presiunea oncotică plasmatică, nivelele de citokine inhibitoare (în particular IL-6) și numărul de hepatocite funcționale. Nu există o diferență semnificativă între valorile de referință la bărbați și femei. Rata albuminelor constituie 60% din totalul de proteine serice. Sinteza albuminelor are loc în ficat. Pentru hepatita activă, ciroza hepatică este caracteristică hipoalbuminemia, care corelează cu gradul de insuficiența hepatică. Valorile de albumină în bolile hepatice sunt utilizate, în primul rând, pentru recunoașterea cirozei și pentru determinarea severității acesteia.	Adulți: 35 - 50g/l
Protrombina	Sinteza factorilor complexului protrombinic are loc în ficat. Factorul II sau protrombina este o glicoproteină care se găsește în plasma normală și constituie, împreună cu fibrinogenul, factori de bază al coagulării. Protrombina este produsă în ficat, iar vitamina K deține un rol important în sinteza acesteia. Conținutul protrombinei poate reflecta starea funcțională a ficatului. Scăderea conținutului acesteia se atestă în patologia hepatică mai frecvent decât prelungirea timpului de protrombină. În cazul deficitului de protrombină, testele de hemostază prezintă următoarele modificări: timpul de tromboplastină parțială activat (APTT) și timpul de protrombină Quick sunt prelungite, în timp ce timpul de trombină este normal.	85-100%
Timpul de protrombină Quick	Timpul de protrombină (TP) Quick reprezintă un marker sensibil al funcției hepatice de sinteză și are valoare de prognostic atât în afecțiunile hepatice acute, cât și în cele cronice. TP Quick prelungit este un indicator pentru monitorizarea funcției de sinteză proteică a ficatului, de severitate în hepatitele acute sau cronice. TP Quick depinde atât de capacitatea normală de sinteză hepatică a protrombinei, fibrinogenului, factorilor V, VII și X, cât și de prezența unei cantități adecvate de vitamina K. Factorii activi biologic (factorii II, VII, IX și X) necesită pentru sinteza lor vitamina K. Deficitul de vitamina K poate apărea în icterul obstructiv, cu malabsorbția vitaminelor liposolubile, secundar la alterarea florei intestinale prin antibioterapie și în deficiențele în dietă. Exprimarea rezultatelor cercetării: ✓ ca timp de coagulare – în secunde; ✓ ca procent din activitatea normală = activitatea protrombinică (AP) – domeniul măsurabil = 10-100%; ✓ ca raport protrombinic (PR = PT pacient în sec. / PT plasmă normal în sec.); ✓ ca INR (<i>International Normalized Ratio</i>).	11-15 secunde >70% 0,8-1,2 ≈ 1

INR	INR este raportul timpului de protrombină la bolnav către timpul de protrombină la martor, normal, ridicat la puterea ISI (<i>International Sensitivity Index</i>). INR >1,5 este sugestiv pentru afecțiune hepatică gravă.	
Ureea	Este produsul azotat final al metabolismului proteic. Nivelurile serice ale ureei depind de raportul dintre procesele de sinteză a ureei și de eliminarea ei. În insuficiența hepatică producția de uree scade.	2,5-7,5 mmol/l
Fibrinogenul	Factorul I – proteină sintetizată de ficat. Fibrinogenul scade în bolile hepatice cu distrofie severă, fiind un indicator de prognostic pentru ciroza hepatică.	2,0-4,0 g/l

C.2.4.3.2.3. Metodele instrumentale în diagnosticul HCV B

Caseta 13. Metode ecoscopice în diagnosticul HCV B

Ecografia abdominală evidențiază modificările de la nivelul parenchimului hepatic, semnele de hipertensiune portală. Pentru hepatita cronică sunt caracteristice ecogenitatea neomogenă a parenchimului ficatului; dimensiunile ficatului și splinei normale sau majorate. Această metodă mai este utilizată și pentru screeningul cancerului hepatocelular.

Ecografia Doppler a sistemului portal permite măsurarea diametrului vaselor din hilul splinei, dar și stabilirea vitezei și volumului fluxului sangvin prin vena portă și cea lienală, prin artera hepatică.

Caseta 14. Metode endoscopice în diagnosticul HCV B

FEGDS reprezintă o metodă utilă pentru evidențierea semnelor de hipertensiune portală: varice esofagiene și gastrice, gastropatie portal-hipertensivă etc. Varicele esofagiene apar ca urmare a progresării hepatitei cronice în ciroza hepatică.

Laparoscopia se efectuează pentru confirmarea diagnosticului de hepatită cronică, atunci când lipsesc semnele clinice certe, iar metodele neinvazive nu permit diagnosticul cu certitudine. În cadrul laparoscopiei se poate recolta țesut hepatic pentru examen morfologic.

Laparoscopia se efectuează pentru diagnostic diferențial în caz de suspexie la tuberculoză, sarcoidoză, cancer primar sau metastatic, boli parazitare, ascită de etiologie neclară, icter și coleastă cu cauză neidentificată, hepato- și splenomegalie de etiologie neidentificată; în cazurile de diagnostic dificil al maladiilor vezicii biliare, al febrei de geneză necunoscută, suspexie la adenom, limfom, hemangiom; în boli de sistem, limfogranulomatoză, anomalii de dezvoltare a ficatului.

Notă. Contraindicațiile pentru efectuarea laparoscopiei pot fi *absolute* sau *relative*:

Contraindicații absolute

- Tulburări de coagulare
- Insuficiență cardiovasculară sau respiratorie severă
- Hipertensiune arterială marcată
- Hernii diafragmale masive
- Peritonită bacteriană

Contraindicații relative

- Boala Behterev
- Tulburări cerebrale
- Obezitate avansată
- Balonare abdominală exprimată
- Proces aderențial în cavitatea abdominală

Caseta 15. Metode imagistice în diagnosticul HCV B

- **Examinarea radiologică baritată a esogagului și a stomacului** permite vizualizarea varicelor esofagiene sau gastrice, cu sensibilitate mai mică (varice gr. II și III).
- **Scintigrama hepatosplenică** cu izotopi de Tc⁹⁹ poate orienta diagnosticul de hepatită cronică prin: captare neuniformă a izotopului la nivelul ficatului, majorarea dimensiunilor ficatului, posibil fond pe splină.
- **Tomografia computerizată (TC) și rezonanța magnetică nucleară (RMN)** sunt utile pentru aprecierea dimensiunilor, densității parenchimului, structurii, formei ficatului, evidențierea formațiunilor de volum (tumori, chisturi, abcese, echinococoză, lipome, hemangiome, hematome etc.). TC și RMN sunt costisitoare și se referă la investigații suplimentare ce se indică de către specialistul-gastroenterolog, hepatolog, chirurg.

- **Angiografia.** Studiile angiografice permit vizualizarea sistemului venos portal prin opacifiere *directă* (cateterizarea venei splenice sau porte) sau *indirectă* (injectarea substanței de contrast la nivelul trunchiului celiac sau al arterei mezenterice superioare, de unde sângele ajunge în sistemul port). Angiografia permite diferențierea formelor de hipertensiune portală, diagnosticarea anomaliilor vasculare, diferențierea stenozelor vaselor, anevrismelor, depistarea șunturilor spontane splenorenale, a fistulelor arteriovenoase.
- Vizualizarea căilor biliare este posibilă prin **colangiografie indirectă** (intravenoasă, infuzională) sau **directă** (endoscopică retrogradă), transcutană, transvenoasă, intraoperatorie prin dren. În instituțiile medicale specializate de profil gastroenterologic sau hepatologic, colangiopancreatografia retrogradă mai frecvent se utilizează în caz de: coledocolitiază, stricturi ale căilor biliare, compresia lor; tumori, colangită primară sclerozantă, colangite secundare, litiază intrahepatică, parazitoze hepatice, papilită stenoizantă, boala Carolli (chisturi înnașcute ale ducturilor biliare intrahepatice), anomalii ale căilor biliare, pancreatite biliare, pentru evidențierea cauzei icterului mecanic.

Caseta 16. Evaluarea invazivă a histologiei hepatice

- **Biopsia ficatului**, cu examenul histologic al bioptatului, este standardul „de aur” pentru diagnosticul HCV C. Se efectuează cu ac special, poate fi „oarbă” sau dirijată ecoscopic, laparoscopic sau preluată în timpul investigației transjugulare sau transfemorale. Deși biopsia hepatică este o procedură invazivă, riscul de complicații severe este foarte scăzut (1/4000-10000). Este important ca modelul acului de biopsie să fie de dimensiune suficient de mare, pentru a evalua cu precizie gradul de afectare hepatică, în special fibroza (A1). Pentru a fi considerat adecvat, fragmentul bioptic 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 numai 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.
- ✓ O biopsie hepatică nu este necesară, de obicei, la pacienții cu dovezi clinice de ciroză sau la cei pentru care tratamentul este indicat, indiferent de gradul de activitate sau de stadiul de fibroză (A1).
- **Tabloul morfologic al HCV B** este cel al unei hepatite cronice, care se încadrează în unul dintre gradele de severitate cuantificate prin sistemele de scorificare (*Knodell, METAVIR* etc.). Ca trăsătură particulară se evidențiază aspectul de sticlă mată al hepatocitelor (*ground glass*) și nucleeele nisipoase.

Caseta 17. Evaluarea noninvazivă a fibrozei hepatice [4, 7, 8, 10, 13, 14, 15, 20, 24, 26]

- **Fibrotest** este un test special, conceput pentru a putea înlocui, în anumite cazuri, puncția-biopsie hepatică. **Fibrotest – Actitest** – reflectă stadiile fibrozei și gradul procesului necroinflamator, conform sistemului internațional METAVIR, care permite interpretarea rezultatelor într-un mod simplu și universal. **Fibromax** oferă informații referitoare la diagnosticul fibrozei hepatice, diagnosticul: procesului necroinflamator al ficatului, steatozei hepatice, steatohepatitei alcoolice la pacienții cu etilism cronic, steatohepatitei nonalcoolice la pacienții cu obezitate; rezistență la insulină, hiperlipidemie, diabet. Simpla prelevare de sânge permite determinarea la timp a stadiului fibrozei, controlul evoluției fibrozei hepatice pe tot parcursul tratamentului, precum și urmărirea procesului necroinflamator.
- **Fibroscan** este un dispozitiv ultramodern, neinvaziv pentru determinarea gradului de fibroză și stadializarea hepatopatiei. **Fibroscan / elastografia** este o tehnică introdusă recent, ce permite cuantificarea fibrozei hepatice pe baza analizei deplasării unei unde elastice de șoc care se propagă în țesutul hepatic. Principiul de funcționare a aparatului are la bază rezultatul studiilor histologice: cu cât ficatul este mai dur, cu atât gradul fibrozei este mai ridicat. Elasticitatea ficatului poate fi utilizată pentru evaluarea stadiului fibrozei. Pentru a o determina, aparatul emite o undă de șoc plecând de la peretele toracic și măsoară viteza acesteia cu ajutorul unui fascicul de ultrasunete. Măsurarea elasticității ficatului este, de fapt, media a multiple măsurări efectuate în același punct de impact. Aparatul validează numai undele a căror viteză este constantă în parenchimul hepatic, ceea ce determină eliminarea artefactelor. Volumul explorat este de cel puțin 100 de ori superior eșantionului tisular obținut prin biopsia hepatică, un moment important fiind recunoașterea heterogenității distribuției fibrozei hepatice.

- Există un interes în creștere față de utilizarea metodelor noninvazive, inclusiv a markerilor serici și elastografiei tranzitorii, pentru evaluarea fibrozei hepatice, pentru a evita o biopsie hepatică sau pentru a o completa [44-51]. Elastografia tranzitorie, utilizată pe scară largă în Europa, oferă o mai mare precizie de diagnostic pentru detectarea cirozei, deși rezultatele ar putea fi confundate în timpul unei inflamații severe asociate cu niveluri ridicate ale ALT și limitele optime de cercetări în cazul probelor hepatice de rigiditate variază între studii [52, 53].

Tabelul 17. Sensibilitatea și specificitatea investigațiilor [4, 7, 8, 13]

Metodă	Specificitate	Sensibilitate
Tomografia computerizată (pentru leziuni de focar)	86-100%	84-96%
Tomografia computerizată (pentru diagnosticul diferențial al icterelor)	76%	77-97%
Rezonanța magnetică nucleară (în tumori)	87%	98%
Colangiopancreatografia retrogradă (în ictere mecanice)	78-93%	95-90%
USG (hepatita cronică sau ciroza hepatică)	75-89%	70-69%
USG (steatoza hepatică)	75-89%	90%
USG (transformarea cirozei în cancer hepatic)	75-98%	Până la 50%
USG (ictere mecanice)	75-89%	30-60%
Laparoscopia cu biopsie (tumori, ciroză hepatică)	100%	78%
Biopsia hepatică transcutană (hepatite cronice)	100%	80%
Biopsia hepatică transcutană (ciroze hepatice)	100%	60-95%

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 18. Diagnosticul diferențial al HCV B [4, 7, 8, 10, 13, 14, 15, 20, 24, 26]

HCV B necesită diferențiere de următoarele patologii:

- Hepatita cronică de genезă virală C sau cauzată de alte virusuri hepatotrope (obligatorii sau facultative)
- Hepatitele autoimune
- Boala alcoolică a ficatului
- Steatoza hepatică și steatohepatita nonalcoolică
- Hepatitele toxice induse de diverse substanțe toxice sau medicamente
- Ciroza biliară primitivă
- Colangita sclerozantă primară
- Boala Wilson
- Deficit de alfa-1 antitripsină
- Hemocromatoza
- Fibroza hepatică
- Afectarea parazitară a ficatului
- Colangită cronică
- Cancerul hepatic
- Ciroza hepatică

Caseta 19. Momente-cheie în diagnosticul diferențial al HCV B

Repere în diagnosticul diferențial al HCV B

- Se impune delimitarea hepatitei cronice de ciroza hepatică (absența semnelor de hipertensiune portală clinic). Afirmarea suferinței hepatice cronice difuze în asociere cu insuficiența hepatocelulară cronică și / sau cu sindrom de hipertensiune portală sunt caracteristice CH.
- Pentru o diferențiere reușită este necesar de identificat formele clinice particulare de hepatită: colestatică, cu hipersplenism, cu manifestări endocrine, cu porfirie, cu manifestări autoimune.
- Stabilirea diagnosticului clinic de HCV B necesită certificarea etiologiei virale B a bolii, identificarea hepatitei cronice pe baza factorilor pozitivi: elevarea tansaminazelor cu durata de minim 6 luni, prezența semnelor histologice de hepatită cronică. Se iau în considerație și factorii de excludere (absența semnelor serologice, biochimice și morfologice pentru alte boli).

C.2.4.5. Criterii de spitalizare

Caseta 20. Criteriile de spitalizare:

- Hepatita cronică virală B primar depistată (ALT, AST normale sau sporite), pentru precizarea diagnosticului și elaborarea tacticii de tratament adecvat.
- Necesitatea intervențiilor și procedurilor de diagnostic, care nu pot fi executate în condiții de ambulatoriu (laparoscopia, biopsia ficatului, colangiografia endoscopică retrogradă etc.).
- Evaluarea indicațiilor și contraindicațiilor pentru terapia antivirală și inițierea tratamentului antiviral.
- Asocierea altor infecții (VHC, VHD; VHS 1,2; VCM), care influențează evoluția HCV B.
- Evoluția progresivă a bolii, apariția manifestărilor extrahepatice și autoimune în hepatita cronică virală B.
- Exacerbarea HCV B pe fundal de tratament ambulatoriu.

C.2.4.6. Tratamentul HCV B

Scopul terapiei. Scopul tratamentului HCV B este de a îmbunătăți calitatea vieții și supraviețuirea prin prevenirea progresării bolii spre ciroză, ciroză decompensată, stadiul final al bolii hepatice, HCC și moarte. Acest obiectiv poate fi atins în cazul în care replicarea VHB poate fi suprimată într-o manieră susținută. Apoi, prin reducerea activității histologice a HCV B, se diminuează riscul de ciroză și de carcinom hepatocelular (HCC), în special la pacienții fără ciroză hepatică [54] (B1). Cu toate acestea, infecția cronică cu VHB nu poate fi eradicată complet, din cauza a persistenței de ADN covalent închis circular (cccDNA) în nucleul hepatocitelor infectate, ceea ce poate explica reactivarea VHB [26, 55, 56]. În plus, genomul VHB se integrează în genomul-gazdă și ar putea favoriza oncogeneza cu dezvoltarea de carcinom hepatocelular [57-59].

C.2.4.6.1. Modificări de comportament

Caseta 21. Modificări de comportament la pacienți cu HCV B

- Excluderea surmenajului fizic și psihic.
- Renunțarea la medicamentele hepatotoxice, extractele hepatice, fizioterapia cu încălzirea regiunii ficatului.
- Alimentația rațională (*anexa 1*), cu evitarea meselor abundente, fracționată de 4-5 ori/zi (masa 5 după Pevzner).
- Evitarea strictă a consumului de alcool.

C.2.4.6.2. Terapia medicamentoasă

C.2.4.6.2.1. Schemele de tratament al HCV B

Tabelul 18. Lista intervențiilor și serviciilor de bază în tratamentul ambulatoriu

Metode terapeutice	Indicații	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
Tratament antiviral	Inițierea tratamentului antiviral se efectuează doar în secțiile specializate, conform indicațiilor.	Prelungirea tratamentului antiviral indicat se efectuează în condiții de ambulatoriu, sub supravegherea medicului-hepatolog / gastroenterolog.
Silimarină	Efecte: hepatoprotector și antifibrotic	280-420 mg zilnic, 2-3 luni, 2 ori/an
Pentoxifilină		100-200 mg x 3 ori/zi sau 400 mg (forma retard) x 1-2 ori/zi, 2-3 luni, 2 ori/an
Vitamine: tocoferol, retinol, acid ascorbic	Tratament antioxidant*	Doze terapeutice medii 1-2 luni, 1-2 ori/an
Acid ursodeoxicolic	Efecte: hepatoprotector și anticolostatic	10-15 mg/kg masă corp, 3 luni, 2 ori/an

*Eficacitatea medicamentelor nu este dovedită în studii multicentrice randomizate, controlate.

Tabelul 19. Lista de intervenții și de servicii recomandabile în tratamentul ambulatoriu

Metode terapeutice	Indicații	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
În unele cazuri: la prezența efectelor adverse sau a contraindicațiilor la preparatele antivirale, pacienților nonrespondenți sau parțial respondenți la terapia antivirală, în lipsa preparatelor antivirale, li se va recomanda terapia cu hepatoprotectoare:		
Aminoacizi Aspartat de arginină	Reducerea dezechilibrului aminoacizilor și efect hepatoprotector	1-2 g/zi (1-2 fiole buvabile), 2 săptămâni, 2-3 ori/an
Ademetionină	Efecte: hepatoprotector, anticolestatic, dezintoxicant	400-1600 mg/zi, 2 săptămâni, 2-3 ori/an
Fosfolipide esențiale	Efecte: membranostabilizator, de detoxificare, antisteatozic	1-2 caps. (300-600 mg) de 3 ori pe zi, 3-6 luni / an
BioR*	Efecte: antioxidant, imunoreglator și membranostabilizator	5 mg/2 ori/zi, 2-3 luni, 2 ori/an
Pacovirină*	Efecte: hepatoprotector, posibilă acțiune antivirală indirectă	1-2 caps. 2 ori/zi, 6-12 luni

* Eficacitatea medicamentelor este dovedită în studii locale.

Tabelul 20. Lista intervențiilor și serviciilor de bază pentru tratament în spital

Medicament	Indicații	Posologie
Interferon-alfa (INF- α) Standard	Terapia antivirală	✓ 6 mil. UI de 3 ori/săptămână
		✓ 9 mil. UI/zi – în VHB+VHD
		✓ 10 mil. UI 3 ori/săptămână sau 5 mil. UI zilnic
		✓ 9-10 mil. UI/zilnic pentru VHB+VHD
Peginterferon alfa2- α	<i>Notă.</i> În HCV B asociată cu antigen D analogii nucleozidici nu se indică. Se utilizează doar interferonii în monoterapie.	180 μ g/săptămână subcutanat
Peginterferon alfa2- β		1,5 μ g/kg/săptămână subcutanat
<i>Analogi nucleozidici/nucleotidici</i>		<ul style="list-style-type: none"> ➤ 0,5 mg/24 ore, la pacienții lamivudin-rezistenți – 1 mg/24 ore ➤ 300 mg/zi ➤ 600 mg/24 ore ➤ 100 mg/24 ore ➤ 10 mg/24 ore <i>Notă.</i> Dozele sunt prezentate pentru pacienții cu clearance-ul creatininei \geq 50 ml/min.
Entecavir		
Tenofovir		
Telbivudina Lamivudina Adefovir		
În unele cazuri: prezența efectelor adverse sau a contraindicațiilor la preparatele antivirale, la pacienții nonrespondenți sau parțial respondenți la terapia antivirală, în lipsa preparatelor antivirale se va recomanda terapia cu hepatoprotectoare:		
Silimarina	Efecte: hepatoprotector, antioxidant și antifibrotic	420-1000 mg zilnic
Pentoxifilina		200 mg x 3 ori/zi sau 400 mg (forma retard) x 2-3 ori/zi, sau în perfuzii intravenoase, câte 5 ml – 100 mg, dizolvate în 250-500 ml soluție de NaCl de 0,9% .
Tocoferol, acid ascorbic, retinol, selen etc.		Doze terapeutice medii
Acid ursodeoxicolic	Efecte: hepatoprotector, antiapoptotic, anticolestatic, antiproliferativ	10-15 mg/kg masă corp

Notă. Durata tratamentului antiviral este individualizată, ghidată de răspunsul la tratamentul etiologic; decizia se ia de către o comisie, în secții specializate.

Tabelul 21. Lista intervențiilor și serviciilor recomandabile pentru tratamentul în spital

Metode terapeutice	Indicații	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
• Aminoacizi	Pentru efect hepatoprotector și corecția dezechilibrului aminoacizilor	Aminoplasmal Hepa 10%, 500 ml i.v., perfuzii Hepasol Neo 500 ml i.v., perfuzii Aspartat de arginină: 250 ml i.v., perfuzii, sau 1-2 g/zi (1-2 fiole buvabile, <i>per os</i>)
• Ademetionina		400-800 mg/zi i.v. sau i.m., apoi <i>per os</i> 400-1600 mg/zi
Fosfolipidele esențiale	Efecte: membranostabilizator, de detoxifiere, antisteatozic	300-600 mg i.v. sau câte 1-2 capsule de 3 ori pe zi, <i>per os</i> .
BioR**	Efecte: antioxidant, imunoreglator și membranostabilizator	1,0 i.m. sau capsule, câte 5 mg de 2 ori pe zi
Pacovirină**	Efecte: imunomodulator și o posibilă acțiune antivirală indirectă	2 capsule de 2 ori/zi
Inosină*	Efecte: anabolizant și imunoreglator	Sol. 2%, 5-10 ml i.v. x 2 ori/zi
Timozina alfa 1*	Efect imunomodulator	1,6 mg, s.c. 2 ori/săptămână, 6-12 luni

Notă. * Eficacitatea preparatelor nu este dovedită în studii mari multicentrice, în studii randomizate.

**Eficacitatea medicamentelor este dovedită în studii locale.

C.2.4.6.2.2. Principiile de tratament medicamentos [7, 14, 15, 19]

Caseta 22. Formele tratamentului medicamentos în HCV B

- **Terapia antivirală** în HCV B este indicată cu scopul de a îmbunătăți calitatea vieții și supraviețuirea prin prevenirea progresării bolii spre ciroză, ciroză decompensată, stadiul final al bolii hepatice, HCC și moarte. Acest obiectiv poate fi atins în cazul în care replicarea VHB poate fi suprimată într-o manieră susținută. Apoi, prin reducerea activității histologice a HVC B, scade riscul de ciroză și de HCC, în special la pacienții fără ciroză hepatică (B1). Cu toate acestea, infecția cronică cu VHB nu poate fi eradicată complet, din cauza persistenței de ADN covalent închis circular (cccDNA) în nucleul hepatocitelor infectate, ceea ce poate explica reactivarea VHB. În plus, genomul VHB integrează în genomul-gazdă și ar putea favoriza oncogeneza, cu dezvoltarea de carcinom hepatocelular.
- **Tratamentul proceselor patologice** cu potențial de progresare și de agravare a bolii – reducerea fibrogenezei (antifibroze: pentoxifilină, silimarină etc.), a colestazei (acid ursodeoxicolic, ademetionină etc.), ameliorarea statusului imun – imunomodulatoare (BioR, pacovirină) etc.
- **Tratamentul simptomatic** – antioxidante, fosfolipide esențiale, acid ursodeoxicolic, ademetionină, arginină etc.

Caseta 23. Puncte finale de tratament [7]

Terapia etiologică trebuie să asigure un grad de suprimare virusologică, care va duce apoi la remisiunea biochimică, ameliorarea histologică și prevenirea complicațiilor. Punctul final ideal este **pierderea AgHBs**, care însă este rar realizabilă cu medicamentele anti-VHB disponibile în prezent. **Un scop** mai realist este **inducerea remisiunii virusologice susținute sau menținute**.

- La pacienții cu AgHBe pozitiv și la cei cu AgHBe-negativ, **punctul final ideal este pierderea susținută a AgHBs post-terapie**, cu sau chiar fără seroconversia la anti-HBs. Acest lucru este asociat cu o remisiune completă și definitivă a activității HCV B și cu un rezultat mai bun pe termen lung (A1).
- **Inducerea răspunsului virusologic și biochimic susținut post-terapie la pacienții AgHBe negativi** (cazuri cu AgHBe pozitiv de la momentul inițial cu seroconversie durabilă la anti-HBe sau cazuri cu AgHBe inițial negativ) este un punct final satisfăcător, pentru că a fost dovedit a fi asociat cu ameliorarea prognosticului (A1).
- **O remisiune virusologică menținută (ADN VHB nedetectabil printr-un test sensibil PCR), în temeiul unei terapii antivirale pe termen lung la pacienții cu AgHBe pozitiv, care nu ating seroconversie în anti-Hbe, și la pacienții cu AgHBe negativ** este următorul punct final cel mai dorit (A1).

Caseta 24. Definiții de răspuns la tratamentul antiviral [7]

Răspunsurile la tratamentul antiviral pot fi împărțite în: **biochimice, virusologice, serologice și histologice**. Toate răspunsurile pot fi estimate la mai multe etape în timpul tratamentului și după tratament. Definițiile de răspuns virusologic variază în funcție de sincronizare (în timpul tratamentului sau după acesta) și tipul de terapie. Două tipuri diferite de medicamente pot fi utilizate în tratamentul HCV B: interferon alfa pegilat sau interferon alfa convențional (IFN sau PEG-IFN) și analogi nucleozidici / nucleotidici, denumiți colectiv ca AN (în acest document).

- **Răspunsul biochimic** este definit ca normalizarea valorilor ALT. Acesta poate fi evaluat în mai multe momente concrete în timpul terapiei, la sfârșitul terapiei și după încheierea tratamentului. Deoarece activitatea ALT fluctuează deseori în timp, un minim de cercetări de cel puțin 1 an post-tratament, cu determinări ale ALT cel puțin o dată la 3 luni, sunt necesare pentru a confirma răspunsul biochimic susținut post-tratament (B1). Trebuie remarcat faptul că ratele de răspuns biochimic susținut pot fi, uneori, dificil de evaluat, deoarece creșteri tranzitorii (de obicei, cu durata de ≤ 3 luni) ale ALT înainte de remisiunea biochimică pe termen lung pot să apară la unii pacienți cu HCV B în timpul primului an după întreruperea tratamentului. În astfel de cazuri, monitorizarea suplimentară a ALT timp de cel puțin 2 ani după creșterea ALT pare a fi rezonabilă, în scopul de a confirma remisiunea biochimică susținută (C2).
- **Răspunsul serologic pentru AgHBe** se aplică numai la pacienții cu HCV B AgHBe pozitivă și este definit ca pierderea de AgHBe și seroconversia în anti-HBe.
- **Răspunsul serologic pentru AgHBs** se aplică la toți pacienții cu HCV B și este definit ca dispariția AgHBs și dezvoltarea de anticorpi anti-HBs.

Răspunsurile virusologice la terapia cu IFN / PEG-IFN:

- **Lipsa de răspuns primar** nu a fost bine stabilită.
- **Răspunsul virusologic** este definit ca o concentrație de ADN VHB de mai puțin de 2000 UI/ml. Acesta este, de obicei, evaluat la 6 luni de la începutul tratamentului, la sfârșitul tratamentului, precum și la 6 și 12 luni după încheierea acestuia.
- **Răspunsul virusologic susținut post-tratament** este definit ca niveluri de ADN VHB sub 2000 UI/ml, timp de cel puțin 12 luni după încheierea tratamentului.

Răspunsurile virusologice la terapia cu AN:

- **Lipsa de răspuns primar** se definește ca scăderea nivelului ADN VHB mai puțin de $1 \log_{10}$ UI/ml la 3 luni de la momentul inițierii terapiei.
- **Răspunsul virusologic** este definit ca ADN VHB nedetectabil printr-un test sensibil PCR. Acesta este evaluat, de obicei, la fiecare 3–6 luni în timpul tratamentului, în funcție de severitatea bolii hepatice și de tipul de AN.
- **Răspunsul virusologic parțial** este definit ca o scădere a ADN VHB de mai mult de $1 \log_{10}$ UI/ml, dar a ADN-ului VHB detectabil după cel puțin 6 luni de tratament la pacienții complianți.
- **„Spargerea” (breakthrough) virusologică** este definită ca o confirmare a creșterii nivelului ADN VHB cu mai mult de $1 \log_{10}$ UI/ml, față de cea mai mică valoare a nivelului de ADN VHB din timpul terapiei; aceasta poate preceda o „spargere” (breakthrough) biochimică, caracterizată printr-o creștere a nivelului ALT. Principalele cauze de *breakthrough* („spargere”) *virusologic* la tratamentul cu AN sunt aderența slabă la tratament și/sau selectarea variantelor VHB rezistente la medicație (A1).
- **Rezistența VHB la AN** se caracterizează printr-o selectare de variante ale VHB cu substituții aminoacide, care conferă sensibilitate redusă la AN administrați. Rezistența poate duce la *lipsa de răspuns primar la tratament* sau la „spargere” (breakthrough) *virusologică*, ca răspuns la tratament (A1).
- Întreruperea AN actualmente nu este o practică obișnuită. Cu toate acestea, AN pot fi întrerupți la unii pacienți.
- **Răspunsul virusologic susținut post-tratament** poate fi definit în mod similar cu definiția utilizată pentru terapia cu IFN: sunt necesare valori ADN VHB sub 2000 UI/ml pentru cel puțin 12 luni după întreruperea tratamentului.
- **Răspunsul histologic** este definit ca scădere a activității necroinflamatorii (≥ 2 puncte în sistemul *HAI* sau *Ishak*), fără agravare a fibrozei, comparativ cu constatările histologice pre-terapeutice.
- **Răspunsul complet** este definit ca *răspuns virusologic susținut post-tratament*, împreună cu *pierderea de AgHBs*.

C.2.4.6.2.2.1. Tratament antiviral

În HCV B este recomandat **tratamentul antiviral**. Aprecierea indicațiilor și contraindicațiilor și inițierea tratamentului antiviral se efectuează în secțiile specializate. Două tipuri diferite de medicamente pot fi utilizate în terapia HCV B: interferon alfa pegilat sau interferon alfa convențional (PEG-IFN sau IFN) și analogi nucleozidici / nucleotidici, denumiți colectiv ca AN (în acest document). AN pentru terapia infecției cu VHB pot fi clasificați în nucleozide (lamivudina, telbivudina, emtricitabina, entecavir) și nucleotide (adefovir și tenofovir).

Notă:

- Lamivudina, adefovirul, entecavirul, telbivudina și tenofovirul au fost aprobate în Europa pentru tratamentul VHB; combinația de tenofovir și emtricitabină – la un comprimat – a fost autorizată pentru tratamentul infecției cu HIV umane.
- În RM actualmente sunt autorizate pentru tratamentul HCV B (PEG-)INF și AN: telbivudina, lamivudina.
- Combinația de tenofovir și emtricitabină, la un comprimat, a fost autorizată pentru tratamentul infecției cu HIV umane și în RM.
- PEG-IFN-2b și emtricitabina în majoritatea țărilor europene nu sunt autorizate pentru tratamentul VHB.

Caseta 25. Evaluarea preterapeutică a bolii hepatice

- Ca un prim pas, trebuie să fie stabilită relația de cauzalitate dintre infecția cronică cu VHB și boala hepatică și trebuie să fie evaluată severitatea 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).
- Nu toți pacienții cu infecție cronică cu VHB au persistent valori ridicate ale aminotransferazelor. Pacienții din faza de *toleranță imunitară și de purtător inactiv de VHB* au niveluri normale de ALT persistent, în timp ce un procent de pacienți cu HVC B AgHBe-negativă pot să aibă intermitent niveluri normale de ALT. Prin urmare, este oportun de efectuat cercetări longitudinal, pe termen lung.
- Sunt necesare:
 1. Evaluarea gradului de severitate a bolii hepatice, care ar trebui să includă: markeri biochimici, inclusiv aspartataminotransferaza (AST) și alaninaminotransferaza (ALT), gama-glutamil transpeptidaza (GGTP), fosfataza alcalină, bilirubina, albumina serică și globulinele din sânge, timpul de protrombină și ecografia hepatică (A1). De obicei, nivelurile de ALT sunt mai mari decât cele de AST. Cu toate acestea, atunci când boala progresează spre ciroză, raportul poate fi inversat. O scădere progresivă a concentrațiilor serice de albumină și / sau creșterea gamaglobulinei și prelungirea timpului de protrombină, adesea însoțite de scăderea trombocitelor, contează, deoarece sunt observate, de obicei, după ce s-a dezvoltat ciroza hepatică.
 2. Detectarea și măsurarea nivelului de ADN VHB sunt esențiale pentru diagnostic, pentru a lua decizia de tratament și, ulterior, pentru monitorizarea pacienților (A1). Se recomandă cercetarea folosind teste de cuantificare PCR în regim *real-time*, din cauza sensibilității, specificității lor și preciziei în interval dinamic larg (A1). Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a definit un standard internațional pentru exprimarea concentrațiilor ADN VHB. ADN VHB 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, pentru a evalua eficacitatea antivirală. Valorile din copii / ml pot fi convertite la UI/ml, prin împărțirea cu un factor de 5.
 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, de asemenea, testați pentru anticorpi împotriva virusului hepatitei A (Anti-VHA) și să fie sfătuiți să se vaccineze împotriva VHA în cazul în care sunt anti-VHA negativi. Trebuie să fie evaluate comorbiditățile, inclusiv alcoolice, autoimune, boli metabolice hepatice, cu steatohepatită sau steatoză hepatică (A1).
 4. O biopsie hepatică este adesea recomandată pentru determinarea gradului de necroinflamație și a stadiului de fibroză hepatică, deoarece histologia poate ajuta la decizia de a începe tratamentul (A1).

Caseta 26. Indicațiile pentru tratamentul antiviral

- **Indicațiile pentru tratament antiviral sunt aceleași la pacienții cu hepatită AgHBe+ și AgHBe- și se bazează, în principal, pe o combinație de trei criterii:**
 - **Pacienții cu ALT mai sus de limita superioară a valorilor normale (LSVN)**
 - **Bolnavii cu HBV ADN > 2000 IU/ml (10000 copii/ml)**
 - **Pacienții cu activitatea necroinflamatorie de grad moderat sau sever și / sau fibroză, cel puțin moderată (respectiv: gradul A2, stadiul F2 după METAVIR)**

Astfel, indicațiile de tratament antiviral se bazează, în principal, pe o combinație de trei criterii: niveluri serice ale ADN VHB, nivelurile serice de ALT, severitatea bolii hepatice.

- Pacienții ar trebui să fie luați în considerație pentru tratament atunci când au niveluri de ADN VHB peste 2000 UI/ml, nivelul seric al ALT mai sus de limita superioară a valorilor normale (LSVN) și severitatea bolii hepatice, evaluată prin biopsie hepatică (sau metode noninvazive, markeri validați pentru pacienți cu infecția cu VHB), prezintă activitate necroinflamatorie moderată până la severă și / sau fibroză cel puțin moderată, folosind o formă standardizată în sistemul de notare (A1).
- La pacienții care îndeplinesc criteriile de mai sus pentru ADN VHB și pentru severitatea histologică a bolii hepatice, tratamentul poate fi inițiat chiar dacă valorile ALT sunt normale (A1).
- La decizia pentru tratamentul antiviral se poate, de asemenea, lua în considerare vârsta, starea de sănătate, antecedentele de HCC sau ciroză în familie și manifestările extrahepatice.

Tabelul 22. Grupele speciale considerate pentru tratament antiviral

Grupele	Tactica
<p>Pacienții imunotoleranți</p> <ul style="list-style-type: none"> • AgHBe pozitiv • Sub 30 de ani • Niveluri persistent normale de ALT • Nivel înalt de ADN HBV • Fără nici o dovadă a bolii hepatice • Fără un istoric familial de carcinom hepatocelular sau de ciroză hepatică 	<ul style="list-style-type: none"> • Nu necesită biopsie hepatică imediată • Nu se recomandă tratament antiviral. • Se recomandă monitoring – sunt obligatorii cercetări cel puțin o dată la 3-6 luni (B1).
<p>Pacienții imunotoleranți</p> <ul style="list-style-type: none"> • AgHBe pozitiv • Peste 30 de ani • Niveluri persistent normale de ALT • Nivel înalt de ADN HBV • Fără dovezi de boli hepatice • Cu un istoric familial de carcinom hepatocelular sau de ciroză hepatică 	<ul style="list-style-type: none"> • Trebuie luați în considerație pentru biopsie hepatică sau chiar pentru terapie.
<p>Pacienții cu AgHBe negativ cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nivelurile ALT persistent normale (determinări ale ALT, cel puțin la fiecare 3 luni, cel puțin 1 an) • nivelul ADN VHB peste 2000 UI/ml, dar mai jos de 20.000 UI/ml • fără nici o dovadă de boli hepatice (C1). 	<ul style="list-style-type: none"> • Nu necesită biopsie hepatică imediată • Nu se recomandă tratament antiviral • Se recomandă: <ul style="list-style-type: none"> ✓ monitoring obligatoriu cel puțin 3 ani cu cercetări ale ALT la fiecare 3 luni și ale ADN VHB la intervale de 6-12 luni (C1); ✓ după 3 ani – evaluarea severității fibrozei printr-o metodă noninvazivă, cum ar fi Fibroscan, ar putea fi utilă în astfel de cazuri (C2).
<p>Pacienții cu HCV B evident activă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu AgHBe pozitiv și cei cu AgHBe negativ • Nivelul ALT peste 2 ori de la LSVN • ADN VHB peste 20.000 UI/ml 	<ul style="list-style-type: none"> • Pot să înceapă tratamentul antiviral chiar și fără o biopsie hepatică (B1). • La acești pacienți biopsia hepatică poate furniza informații suplimentare utile, dar aceasta nu schimbă, de obicei, decizia de tratament. • O metodă noninvazivă pentru estimarea gradului de fibroză și, cel mai important, pentru a confirma sau infirma ciroza este extrem de utilă pentru pacienții care încep tratamentul fără biopsie hepatică (B1).

<p>Pacienții cu ciroză hepatică compensată cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADN VHB detectabil • Chiar dacă nivelurile de ALT sunt normale 	<ul style="list-style-type: none"> • Trebuie să fie luați în considerație pentru tratament antiviral (B1).
<p>Pacienții cu ciroză hepatică decompensată:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ADN HBV detectabil 	<ul style="list-style-type: none"> • Necesită tratament antiviral urgent cu AN. • Îmbunătățirea semnificativă clinică poate fi asociată cu controlul replicării virale. Cu toate acestea, terapia antivirală nu poate fi suficientă pentru a salva unii pacienți cu boală hepatică foarte avansată și aceștia ar trebui să fie luați în considerație, în același timp, pentru transplant de ficat (A1).

Notă. Necesitatea biopsiei hepatice și tratamentului ar trebui să fie luată în considerație separat, în aceste subgrupuri de pacienți.

Caseta 27. Predictorii de răspuns la tratamentul antiviral

Au fost identificați anumiți predictorii generali, de bază, de răspuns la tratament.

Predictorii de răspuns pentru terapiile antivirale existente variază la momente de timp diferite în funcție de diferiți agenți. Predictorii pot fi utili pentru a ghida inițierea și continuarea terapiei antivirale.

I. Pentru tratamentul bazat pe IFN / PEG-IFN:

- **Factorii predictivi de răspuns la tratamentul antiviral pre-tratare:**

În HCV B AgHBe pozitivă, predictorii de seroconversie în anti-HBe sunt:

- ✓ încărcătura virală mică (ADN VHB mai jos de 2×10^8 IU/ml);
- ✓ nivelurile serice ale ALT mari (de 2-5 ori mai sus de LSVN);
- ✓ genotipurile VHB: genotipurile VHB A și B au fost dovedite a fi asociate cu rate mai mari de seroconversie
- ✓ în anticorpi anti-HBe și de dispariție a AgHBs decât genotipurile D și C, respectiv, după tratamentul cu PEG-IFN [63, 64, 103, 104];
- ✓ scoruri ridicate de activitate pe biopsie hepatică (cel puțin A2) (B2).

În HCV B AgHBe negativă, nu există predictorii puternici de răspuns virusologic pre-tratare.

- **Factorii predictivi de răspuns la tratamentul antiviral în timpul tratamentului:**

În HCV B AgHBe pozitivă:

- ✓ o scădere a ADN VHB la < 20.000 UI/ml la 12 săptămâni este asociată cu o șansă de 50% seroconversie în anti-HBe și elevarea ALT indusă imunologic, urmată de o scădere a ADN VHB sunt asociate cu seroconversia mai frecventă în anti-HBe (B2);
- ✓ datele recente au arătat că nivelurile de declin ale AgHBs sub 1500 UI/ml la 12 săptămâni sunt un predictor puternic de seroconversie în anti-HBe [107,108] (C2), în timp ce nivelurile de AgHBs > 20.000 UI/ml sau lipsa declinului în nivelurile de AgHBs la 12 săptămâni sunt asociate cu o probabilitate foarte scăzută de seroconversie ulterioară în anti-HBe (C2);
- ✓ nivelurile de AgHBe de la 24 săptămâni pot prezice, de asemenea, seroconversia în anti-HBe (B2).

În HCV B AgHBe negativă:

- ✓ scăderea ADN VHB la 12 săptămâni < 20.000 UI/ml a fost raportată a fi asociată cu șanse de 50% de creștere a răspunsului susținut, post-tratament;
- ✓ combinația lipsei declinului AgHBs cu declinul ADN VHB $< 2 \log_{10}$ UI/ml pare a fi un predictor de nonresponder în Europa pentru pacienții cu AgHBe negativi cu genotip D (B2);
- ✓ mai multe rapoarte recente au arătat că scăderea AgHBs este predictor de răspuns virusologic susținut post-tratament și de pierdere a AgHBs. Cu toate acestea, sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica modul de a optimiza utilizarea nivelurilor de AgHBs în managementul pacienților în clinica practică.

II. Pentru tratamentul bazat pe AN:

- **Factorii predictivi de raspuns la tratamentul antiviral pre-tratare:**

În HCV B AgHBe pozitivă, factorii predictivi de seroconversie în anti-HBe sunt:

- ✓ încărcătura virală mică (ADN VHB mai jos de 2×10^8 UI/ml);
- ✓ niveluri serice de ALT ridicate,
- ✓ scorurile înalte de mare activitate din biopsia hepatică (A1).
- ✓ genotipurile VHB nu influențează răspunsul virusologic, la orice AN (A1).

• **Factorii predictivi de răspuns la terapia antivirală în timpul tratamentului:**

- ✓ răspunsul virusologic (ADN VHB nedetectabil), la 24 de săptămâni în timpul tratamentului cu lamivudină sau telbivudină și la 48 de săptămâni în timpul tratamentului cu adefovir este asociat cu o incidență mai mică de rezistență, adică cu o șansă mai bună de răspuns virusologic menținut, atât pentru pacienții cu AgHBe pozitiv, cât și pentru cei cu AgHBe negativ, și cu o șansă mai mare de seroconversie în anti-HBe la pacienții cu AgHBe pozitiv (B1);
- ✓ un declin al AgHBs în timpul tratamentului cu AN la pacienții cu AgHBe-pozitiv poate identifica cazurile cu pierdere ulterioară a AgHBe sau a AgHBs (C2).

Caseta 28. Strategii de tratament

În prezent, există două strategii diferite de tratament pentru pacienții cu ambele forme de HCV B, AgHBe pozitivă și AgHBe negativă:

I. *Tratamentul de durată finită cu (PEG-)INF sau cu un AN.*

II. *Tratamentul pe termen lung cu AN.*

- ✓ Principalele avantaje teoretice ale (PEG-)IFN sunt lipsa de rezistență și potențialul de control imun-mediatic al infecției cu VHB, cu o oportunitate de a obține un răspuns virusologic susținut post-tratament și o șansă de pierdere a AgHBs la pacienții care obțin și mențin ADN VHB nedetectabil. Reacțiile și efectele adverse frecvente, injectarea subcutanată sunt principalele dezavantaje ale tratamentului cu (PEG-)IFN.
- ✓ (PEG-)IFN este contraindicat pacienților cu infecția cu VHB decompensată, legată de ciroză sau cu boală autoimună, pacienților cu depresie severă, necontrolată sau cu psihoză și celor de sex feminin în timpul sarcinii (A1).
- ✓ Entecavirul și tenofovirul sunt inhibitori puternici ai VHB, cu un nivel ridicat de obstacol în calea rezistenței. Astfel, ei pot fi utilizați cu încredere ca primă linie de monoterapie [1] (A1).
- ✓ Ceilalți trei AN pot fi utilizați în tratamentul HCV B numai în cazul în care medicamentele puternice, cu barieră înaltă de rezistență, nu sunt disponibile sau potrivite (A1).
- ✓ Lamivudina este un agent ieftin, dar generează rate foarte ridicate de rezistență pe termen lung de monoterapie. Adefovirul este mai puțin eficient și mult mai scump decât tenofovirul, generând rate de rezistență mai ridicate.
- ✓ Telbivudina este un inhibitor puternic al replicării VHB, dar, din cauza barierei mai mici de rezistență, a fost observată o incidență ridicată de rezistență la pacienții cu valoarea inițială mare a ADN VHB și la cei cu nivelurile de ADN VHB detectabil după 6 luni de la inițierea terapiei; ratele de rezistență la telbivudină sunt relativ scăzute la bolnavii cu viremie inițială mai mică (ADN VHB $<2 \times 10^8$ UI / ml pentru HCV B cu AgHBe pozitiv și ADN VHB $<2 \times 10^6$ UI / ml pentru pacienții cu AgHBe negativ) și care ating valori nedetectabile ale ADN VHB la 6 luni de tratament.

I. Tratamentul de durată finită, cu (PEG-)INF sau un AN. Această strategie este destinată pentru a obține un răspuns virusologic susținut post-tratament (A1).

1. Durată finită a tratamentului cu (PEG-)IFN. PEG-IFN, în cazul în care este disponibil, a înlocuit IFN standard în tratamentul HCV B, în special datorită aplicabilității lui mai ușoare (o dată pe săptămână). Un curs de 48 de săptămâni de PEG-IFN este, în principal, recomandat pentru pacienții cu AgHBe pozitiv, cu cele mai bune șanse de a obține seroconversia în anti-HBe. Acesta poate fi, de asemenea, utilizat pentru pacienții cu AgHBe negativ, fiind practic singura opțiune care poate oferi o șansă de răspuns susținut post-tratament, după o durată finită a tratamentului. Informații complete despre avantajele, efectele adverse și inconveniențele (PEG-)IFN față de AN ar trebui să fie furnizate, astfel încât pacientul să poată participa la decizia de tratament (A1).

Actualmente, combinații PEG-IFN cu lamivudină sau cu telbivudină nu sunt recomandate (A1). Există informații limitate cu privire la eficacitatea și siguranța combinației de PEG-IFN cu alți AN și în prezent acest tip de asociere nu este recomandat.

2. Durată finită de tratament cu AN este realizabilă pentru pacienții cu AgHBe pozitiv, care au obținut seroconversie la anti-HBe în timpul tratamentului. Cu toate acestea, durata terapiei este imprevizibilă înainte de tratament, deoarece depinde de momentul seroconversiei în anti-HBe și tratamentul se continuă după seroconversia în anti-HBe. Seroconversia în anti-HBe poate să nu fie durabilă după întreruperea terapiei cu AN, cel puțin cu agenți mai puțin puternici, o proporție substanțială a acestor pacienți necesită o monitorizare atentă virusologică după încetarea tratamentului.

La tentativa pentru tratamentul finit cu AN ar trebui să se utilizeze majoritatea agenților puternici, cu cel mai mare obstacol în calea rezistenței, pentru a reduce rapid viremia la niveluri nedetectabile și de a evita progresarea datorată rezistenței VHB (A1). Dacă apare seroconversia în anti-HBe în timpul administrării AN, tratamentul ar trebui să fie prelungit pentru o perioadă suplimentară de 12 luni, un răspuns durabil post-tratament (persistența seroconversiei în anti-HBe) poate fi de așteptat la 40-80% din acești pacienți (B1).

II. Tratamentul pe termen lung cu AN. Această strategie este necesară pentru pacienții la care nu este de așteptat *răspunsul virusologic susținut post-tratament* și care necesită tratament prelungit, de exemplu, pentru pacienții cu AgHBe pozitiv, care nu dezvoltă seroconversia în anticorpi anti-HBe și pentru cei cu AgHBe negativ. Această strategie este, de asemenea, recomandată pentru bolnavii cu ciroză, indiferent de statutul AgHBe și de seroconversia în anti-HBe în timpul tratamentului (C1).

Ca primă linie de monoterapie, ar trebui să fie utilizate cele mai puternice medicamente, cu profil de rezistență optimă, adică tenofovir sau entecavir (A1). Pentru a atinge și a menține nedetectabil ADN VHB, e necesar de testat nivelul de ADN VHB prin metoda PCR în regim *real-time*, indiferent de medicamentul folosit (B1). Efectele pe termen lung, siguranța și tolerabilitatea entecavirului și tenofovirusului sunt încă necunoscute. Tratamentul, în monoterapie, fie cu tenofovir, fie cu entecavir, pentru ≥ 3 ani atinge răspunsul virusologic menținut la marea majoritate a pacienților (A1).

Nu sunt încă disponibile date ce ar indica un avantaj al tratamentului combinat *de novo*, cu asociere de AN, la pacienții naivi – netratați anterior cu AN, cărora li se administrează entecavir sau tenofovir (C1).

- Astfel:

- ✓ **I-a linie terapeutică:** *PegIFN-alfa sau entecavir, sau tenofovir*

- ✓ **A II-a linie de tratament:** *telbivudină sau lamivudină, sau Adefovir.*

Caseta 29. Durata tratamentului antiviral

I. Tratamentul de durată finită, cu (PEG-)INF sau un AN. Această strategie este destinată pentru a obține un răspuns virusologic susținut post-tratament (A1).

1. Durata finită a tratamentului cu (PEG-)INF

- Un curs de 48 de săptămâni de PEG-INF este, în principal, recomandat pentru pacienții cu AgHBe pozitiv, cu cele mai bune șanse de a obține seroconversia în anti-HBe.
- Acesta poate fi utilizat, de asemenea, pentru pacienții cu AgHBe negativ, fiind, practic singura opțiune care poate oferi o șansă de răspuns susținut post-tratament după o durată finită a tratamentului.

2. Durata finită de tratament cu AN este realizabilă pentru pacienții cu AgHBe pozitiv, care au obținut seroconversie la anti-HBe în timpul tratamentului.

- Durata tratamentului este imprevizibilă înainte de începerea lui, deoarece depinde de momentul seroconversiei în anti-HBe și tratamentul se continuă după seroconversia în anti-HBe pentru o perioadă suplimentară de 12 luni.
- La tentativa pentru tratamentul finit cu AN ar trebui să se utilizeze majoritatea agenților puternici, cu cel mai mare obstacol în calea rezistenței, pentru a reduce rapid viremia la niveluri nedetectabile și a evita progresarea datorată rezistenței VHB (A1).

II. Tratamentul pe termen lung cu AN

Ca primă linie de monoterapie ar trebui să fie utilizate cele mai puternice medicamente, cu profil de rezistență optimă, adică tenofovir sau entecavir (A1). Tratamentul pe termen lung cu AN este o strategie necesară pentru pacienții la care nu este de așteptat *răspunsul virusologic susținut post-tratament* și care necesită terapie prelungită:

- 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 (C1).

Caseta 30. *Tratamentul eșecului terapeutic*

Este important să se facă distincție între *nonresponderii primari*, *răspunsul virusologic parțial* și „*spargerea*” (*breakthrough*) *virusologică*.

I. *Nonresponderii primari*

- Nonresponderii primari sunt rareori observați la tratamentul cu entecavir sau tenofovir, telbivudină sau lamivudină.
- La pacienții cu lipsă de răspuns primar la orice AN, este important de a verifica complianța. La un pacient compliant, cu lipsa unui răspuns primar tratamentul trebuie să se bazeze în mod rezonabil pe o schimbare cât mai timpurie la un medicament mai puternic, care este activ împotriva variantei rezistente a VHB (B1).
- Nonresponderii primari pare să fie mult mai frecvenți în cazul tratamentului cu adefovir (aproximativ 10-20%), decât cu alți AN, din cauza eficacității suboptimale antivirale. La bolnavii netratați anterior cu AN, cu lipsa răspunsului primar la adefovir, este recomandată o trecere rapidă la tenofovir sau entecavir (B1).

II. *Răspuns virusologic parțial*

- Răspuns virusologic parțial poate fi întâlnit la toți AN disponibili.
- Este important de verificat întotdeauna complianța.
- La pacienții tratați cu lamivudină sau telbivudină (medicamente cu o barieră genetică scăzută pentru rezistență), cu un răspuns virusologic parțial la 24 de săptămâni, sau la cei tratați cu adefovir (medicament moderat puternic, care generează apariția rezistenței relativ târziu), cu un răspuns parțial la săptămâna a 48-a, este recomandat de a schimba terapia cu un medicament mai puternic (entecavir sau tenofovir), de preferință fără rezistență încrucișată (A1).
- Managementul optim al pacienților cu răspuns virusologic parțial, cărora li se administrează entecavir sau tenofovir (medicamente foarte puternice, cu o barieră genetică înaltă pentru rezistență), este în prezent discutabil. La astfel de pacienți, cu un răspuns virusologic parțial la săptămâna a 48-a, trebuie să fie luate în considerație nivelurile de ADN VHB în săptămâna a 48-a și cinetica ADN HBV. Bolnavii cu niveluri ADN VHB în scădere pot continua tratamentul cu același agent (entecavir sau tenofovir), având în vedere creșterea ratei de răspuns virusologic în timp și risc foarte scăzut de rezistență pe termen lung în monoterapie, la ambele medicamente (B1). Unii experți sugerează adăugarea altor preparate, pentru a preveni rezistența pe termen lung, în special la unii pacienții, fără continuarea declinului ADN VHB în ciuda respectării posologiei (C2).

III. „*Spargerea*” (*breakthrough*) *virusologică*

- „Spargerea” (*breakthrough*) *virusologică* la pacienții complianți este legată de dezvoltarea rezistenței VHB la medicamente.
- Testarea rezistenței genotipice poate fi efectuată la pacienții complianți cu *breakthrough* („spargere”) *virusologic* confirmat, deși nu este absolut necesară pentru bolnavii netratați anterior cu AN, cu *breakthrough* („spargere”) *virusologic* confirmat în monoterapie cu lamivudină sau telbivudină (B1).
- Rata de rezistență după 5 ani de la administrarea AN este diferită. Ratele de rezistență la 5 ani la pacienții netratați anterior cu AN sunt <1,5% și 0% pentru entecavir și tenofovir, respectiv [78, 123]. Astfel, *breakthrough* („spargere”) *virusologic* la pacienții naivi, tratați cu entecavir sau tenofovir, apare, de obicei, din cauza complianței reduse.
- Riscul de rezistență este asociat cu nivelurile inițiale mari ale ADN VHB, cu un declin lent și suboptimal în valoarea ADN HBV la tratamentul anterior cu AN. Rezistența trebuie să fie identificată prin monitorizarea ADN VHB cât mai curând posibil, înainte de creșterea ALT, iar în mod ideal ar trebui să fie utilizată identificarea modelului mutațiilor de rezistență, pentru a adapta strategiile terapeutice. Într-adevăr, studiile clinice și virusologice au demonstrat beneficiile unui tratament timpuriu de adaptare, de îndată ce crește încărcătura virală [99, 138] (B1).
- În caz de rezistență, trebuie să fie inițiată o terapie de salvare adecvată cu un agent antiviral, cel mai eficient, care nu are acțiune de rezistență încrucișată, pentru a minimiza riscul de inducere a multipleror tulpini rezistente la consumul de medicamente (A1).
- Remarcăm faptul că monoterapia secvențială cu agenți cu bariere mici și, prin urmare, cu risc mare sau intermediar de rezistență (lamivudină, adefovir, telbivudina) ar trebui să fie *strict evitată*, din cauza riscului ridicat pentru apariția mai multor tulpini de rezistență la medicament (C1).

- În caz de rezistență la lamivudină, cei mai mulți experți, pe baza dovezilor actuale, sugerează că trecerea la tenofovir este la fel de eficace ca adăugarea de tenofovir la lamivudină.
- În caz de rezistență la adefovir, trecerea la entecavir sau la tenofovir, sau la tenofovir plus emtricitabină (într-un singur comprimat) este o opțiune.
- Eficacitatea monoterapiei cu tenofovir a fost raportată de a fi sub nivelul optimal la pacienții cu niveluri ridicate de ADN VHB datorită *breakthrough* („spargerea”) virusologic asociat cu rezistență la adefovir.
- În caz de rezistență la telbivudină, opțiunile preferate sunt trecerea la sau adăugarea de tenofovir.
- Există puține date privind tratamentul pacienților cu rezistență (rară) la entecavir și, prin urmare, o trecere la tenofovir sau adăugarea de tenofovir este preferată în astfel de cazuri.
- Date privind rezistența la tenofovir nu au fost descrise. Se recomandă ca în astfel de cazuri să se facă genotipul și fenotipurile, pentru a determina profilul de rezistență încrucișată. În caz confirmat de rezistență la tenofovir, o combinație suplimentară cu un analog nucleozidic ar fi de preferat, în timp ce trecerea la Entecavir poate fi suficientă în cazul în care pacientul nu a avut anterior nici rezistență la lamivudină.
- La pacienții cu rezistență la mai multe medicamente, testarea rezistenței genotipice este foarte utilă și ar trebui să fie utilizată o combinație dintre un analog nucleozidic și unul nucleotidic (de preferință tenofovir).

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 31. *Tratamentul în grupe speciale de pacienți*

Pacienții HIV-pozitivi cu HCV B

- Pacienții HIV-pozitivi cu HCV B au un risc crescut de ciroză înainte de a iniția HAART și este posibil un risc mai mare de HCC.
- Tratamentul infecției cu HIV poate duce la episoade de acutizare a hepatitei B, din cauza reconstituirii sistemului imunitar, dar riscul de a dezvolta ciroza este neglijabil la pacienții VHB / HIV coinfectați și tratați pe termen lung cu combinare a tenofovirusului cu emtricitabină sau cu lamivudină.
- Indicațiile pentru tratament sunt aceleași ca și la pacienții HIV-negativi, bazate pe nivelurile de ADN VHB, nivelurile serice de ALT și leziunile histologice. În acord cu ghidurile recente HIV, se recomandă ca cei mai mulți pacienții coinfectați să fie tratați simultan atât pentru HIV, cât și pentru VHB de novo. Sunt indicate tenofovir combinat cu emtricitabină sau cu lamivudină, plus al treilea agent activ împotriva HIV (A1). Motivul puternic pentru începutul timpuriu al tratamentului dublu anti-HIV și anti-VHB au simplificat recomandările pentru lărgirea utilizării de tenofovir și lamivudină sau emtricitabină la pacienții infectați concomitent cu VHB-HIV, indiferent de statutul imunologic, de considerențele virologice sau histologice (B1).
- La un număr mic de pacienți cu CD4 > 500/ml, VHB poate fi tratat înainte de instituirea terapiei anti-HIV; este recomandabilă terapia cu Peg-IFN, adefovir și telbivudină, care nu s-au dovedit a fi active împotriva virusului HIV. Cu toate acestea, în cazul în care oricare dintre acești doi AN cu o barieră de rezistență redusă nu atinge obiectivul de ADN VHB nedetectabil după 12 luni de terapie, ar trebui să fie prevăzut tratamentul infecției cu HIV.

- Lamivudina, entecavirul și tenofovirul au activitate atât împotriva HIV, cât și împotriva VHB și sunt contraindicate ca agenți unici pentru hepatita B la pacienții infectați cu HIV, din cauza riscului de rezistență a HIV (A1).
- Astfel, toți pacienții AgHBs pozitivi ar trebui să fie testați pentru HIV înainte de utilizarea acestor medicamente în tratamentul infecției cu VHB (A1).

Pacienții 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. Cu toate acestea, 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 innăscute 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).

Pacienții coinfectați cu VHD

Hepatita severă sau fulminantă este mai frecvent observată în coinfecția VHB-HDV, comparativ cu monoinfecția cu VHB.

Infecția cronică după hepatita acută HBV-HDV este mai puțin comună, în timp ce hepatita cronică delta se dezvoltă la 70-90% din pacienții cu suprainfecție cu HDV. Coinfecția activă cu VHD este confirmată de ARN-HDV detectabil, de colorarea imuno-histochimică pentru antigenul VHD sau/și de anticorpi anti-VHD IgM. Cu toate acestea, diagnosticul de infecție activă cu VHD poate fi dificil, deoarece testele ARN-HDV nu sunt standardizate și testele antigenului VHD și anticorpilor anti-VHD IgM nu sunt disponibile pe larg. Persistența replicării VHD duce la ciroză și HCC la rate anuale de 4% și, respectiv, 2,8% și este cel mai important predictor al mortalității, care atestă necesitatea terapiei antivirale.

- Singurul medicament eficace împotriva HDV este (PEG-)IFN (A1).
- Eficacitatea terapiei cu (PEG-)IFN poate fi evaluată în timpul tratamentului (după 3-6 luni), prin măsurarea nivelurilor de ARN VHD (C2).
- Poate fi necesar tratament mai mult de 1 an, deoarece pot fi obținute unele beneficii din prelungirea tratamentului (C2).

Cu toate acestea, durata optimă a tratamentului nu este bine definită. Aproximativ 25-40% dintre pacienții tratați au răspuns virusologic susținut post-tratament cu ARN VHD nedetectabil, însoțit și de îmbunătățirea în histologie, în timp ce unii pierd AgHBs. Totuși, nu a fost definită durata în care pacienții trebuie să fie cu ARN HDV negativ, după încheierea terapiei, înainte ca să fie realizat răspunsul virusologic susținut.

AN nu au impact asupra replicării VHD și a bolii legate de acesta. Cu toate acestea, ar putea fi luat în considerație tratamentul cu AN la unii pacienți care au replicare activă cu VHB cu niveluri persistente sau fluctuante de ADN VHB în ser de peste 2000 UI / ml.

Lucrătorii de asistență medicală

- Lucrătorii de asistență medicală au nevoie de o atenție specială. Aceștia pot solicita terapii antivirale, chiar dacă acestea nu îndeplinesc indicațiile tipice de tratament, pentru a reduce transmiterea directă în timpul efectuării procedurilor pentru pacienți.
- Politicile pentru lucrătorii de asistență medicală AgHBs-pozitivi variază între diferite țări. În multe țări lucrătorii de asistență medicală, inclusiv chirurgii, ginecologii și stomatologii, care sunt AgHBs-pozitivi, cu ADN VHB ≥ 2000 UI / ml trebuie să fie tratați cu un agent antiviral puternic, cu o barieră înaltă de rezistență (de exemplu, entecavir sau tenofovir), pentru a reduce nivelurile de ADN VHB, ideal până la nedetectabil sau, cel puțin, până la <2000 UI / ml, înainte de reluarea procedurilor cu risc de expunere (B1).
- Este necesară monitorizarea complianței și eficacității în practica chirurgilor. Siguranța pe termen lung, eficacitatea, complicațiile și implicațiile economice ale unei astfel de politici sunt necunoscute.

Sarcina

- În cazul pacientelor de vârstă fertilă, înaintea 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 (A1).
 - Lamivudina, adefovirul și entecavirul sunt clasificate de FDA ca medicamente în timpul sarcinii de categoria C, iar telbivudina și tenofovirul – în categoria B.
 - Siguranța entecavirului în sarcină nu este cunoscută.
 - Tenofovirul 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 (C1).
 - 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 (C1).
 - 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 (C1). Tenofovirul este cea mai rezonabilă alegere pentru aceste paciente (B1).
 - Dacă o pacientă rămâne însărcinată neașteptat în timpul terapiei anti-HBV, indicațiile de tratament trebuie reevaluate (C1). Aceleași indicații se aplică și pacientelor care sunt diagnosticate cu HCV B în timpul sarcinii (C1).
 - Pacientele cu fibroză avansată sau ciroză au indicație absolută de continuare a tratamentului, dar medicamentul trebuie reconsiderat (C1). (PEG-)INF trebuie oprit, iar pacientele vor continua un AN, iar AN de categoria C a FDA, mai ales adefovir și entecavir, trebuie schimbate cu un AN de categoria B (C1).
 - *Dintre AN de categorie B a FDA, tenofovirul este preferat, datorită potenței înalte, barierei genetice înalte și prezenței datelor de siguranță în sarcină (C1).*
 - 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 $> 10^{6-7}$ 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 (B1).
 - Terapia cu lamivudină și, mai recent, cu telbivudină în timpul ultimului trimestru de sarcină la paciente HBsAg-pozitive, cu nivel crescut al viremiei, s-a demonstrat a fi sigură și reduce riscul de transmitere intrauterină și perinatală a HBV, dacă este administrată în adiție la vaccinarea pasivă și activă cu HBIg și vaccinarea HBV (B1).
 - Deci, 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 $> 10^{6-7}$ IU/ml) (B1). Nu s-a efectuat nici un trial clinic controlat al prevenirii transmiterii perinatale cu tenofovir. Dacă AN este administrat numai pentru prevenirea transmiterii perinatale, tratamentul poate fi întrerupt în timpul primelor 3 luni după naștere (C1).
 - Dacă o pacientă însărcinată rămâne netratată sau terapia anti-HBV este oprită în timpul sarcinii, sau mai devreme după naștere din orice motiv, este necesară monitorizarea atentă a pacientei, din cauza riscului de acutizare, mai ales după naștere (B1).
- Siguranța terapiei cu AN în perioada lactației este nesigură. 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.

Caseta 32. Cum să monitorizăm tratamentul și punctul de încetare

Terapia finită cu PEG-IFN.

- La pacienții tratați cu PEG-IFN, hemoleucograma și nivelurile ALT din ser trebuie monitorizate în fiecare lună, iar hormonul tireostimulator (TSH) – la fiecare 3 luni. Pentru siguranță, toți pacienții trebuie monitorizați pe parcursul celor 12 luni de tratament.
- La pacienții cu AgHBe pozitiv, AgHBe și anticorpii anti-HBe, precum și nivelurile AND VHB din ser trebuie să fie verificate la 6 și 12 luni de tratament, și la 6 și 12 luni post-tratament. Rezultatul dorit este atins atunci când este realizată seroconversia în anti-HBe post-tratament, împreună cu normalizarea valorilor ALT și ADN-ul VHB seric este mai jos de 2000 UI / ml (A1).
- ADN-ul VHB nedetectabil din ser prin tehnica *real-time* PCR din perioada reexaminării reprezintă rezultatul optim, întrucât este asociat cu o șansă semnificativă de scădere a AgHBs (B1).
- Pacienții cu AgHBe pozitiv, care dezvoltă seroconversia în anti-HBe cu PEG-IFN, necesită o examinare pe termen lung, din cauza posibilității de seroreversie a AgHBe sau progresare a HCV B AgHBe negative (A1).
- AgHBs trebuie să fie verificat la intervale de 12 luni după seroconversia în anti-HBe, dacă AND HBV este nedetectabil, întrucât rata scăderii AgHBs crește în timp [87]. Pacienții care devin AgHBs negativi trebuie să fie testați pentru anti-HBs.
- Pacienții tratați cu PEG-IFN care ating o scădere rapidă a AND HBV și/sau a nivelurilor AgHBs în timpul terapiei de la 3 la 6 luni dispun de o probabilitate ridicată a răspunsului. În schimb, cei cu AgHBe pozitiv tratați cu PEG-IFN, care nu reușesc să atingă nivelurile serice de AgHBs sub 20.000 UI/ml sau nu se atestă o scădere a nivelurilor serice de AgHBs timp de trei luni, dispun de o probabilitate scăzută de a atinge seroconversia în anti-HBe [107-109]; prin urmare, încetarea terapiei PEG-IFN poate fi luată în calcul (C2).
- La pacienții cu AgHBe negativ, nivelurile AND VHB trebuie măsurate la 6 și 12 luni de tratament și la 6 și 12 luni post-tratament. Răspunsul virologic post-tratament cu ADN VHB < 2000 UI/ml, în general, este asociat cu remisia bolii hepatice.
- AND VHB nedetectabil prin tehnica *real-time* PCR reprezintă idealul dorit al răspunsului virologic post-tratament, cu o mare probabilitate a scăderii AgHBs pe termen lung. AgHBs trebuie să fie verificat la intervale de 12 luni, dacă AND VHB rămâne nedetectabil (B1).
- Pacienții cu AgHBs negativ trebuie să fie testați pentru anti-HBs. Acei dintre ei care reușesc să atingă un răspuns post-tratament la 12 luni după cursul PEG-IFN, necesită o reexaminare pe termen lung, întrucât persistă riscul unei viitoare reactivări a bolii, care se poate diminua în timp [143] (A1).
- Pacienții cu AgHBe negativ, în special cei cu genotipul D, tratați cu PEG-IFN care nu reușesc să atingă o scădere a nivelurilor serice AgHBs, precum și un declin de P2 log10 UI/ml în nivelurile serice ale AND-ului VHB în 3 luni, dispun de o probabilitate scăzută a răspunsului. Prin urmare, încetarea terapiei cu PEG-IFN poate fi luată în considerație (B2).

Caseta 33. Tratamentul cu durată finită cu AN la pacienții cu AgHBe pozitiv

- Obiectivul tratamentului finit cu AN reprezintă menținerea seroconversiei în anti-HBe post-tratament, cu AND VHB < 2000 UI/ml și cu niveluri normale ale ALT sau chiar și clearance-ul AgHBs (A1).
- AgHBe și anti-HBe necesită verificare la fiecare 6 luni. AND VHB trebuie să fie măsurat printr-o tehnică sensibilă PCR la fiecare 3-6 luni în perioada tratamentului. Suprimarea AND-ului VHB la niveluri nedetectabile prin PCR în regim *real-time*, iar ulterior și seroconversia anti-HBe sunt asociate cu răspunsuri biochimice și histologice. Studiile au sugerat ca terapia cu AN să fie oprită la 12 luni după seroconversia anti-HBe (B1).
- O parte din pacienții care întrerup terapia cu AN după seroconversia anti-HBe pot avea nevoie de tratament, dacă nu reușesc să-și mențină răspunsul serologic și/sau virologic. Prin urmare, tratamentul cu AN poate fi continuat până se ajunge la clearance-ul AgHBs cu sau fără anticorpi la AgHBs, în special la pacienții cu fibroză severă sau ciroză (C1).
- AgHBs trebuie să fie verificat la intervale de 12 luni după seroconversia anti-HBe. Reducerea AgHBs, cu toate acestea, nu se observă suficient de frecvent în timpul sau după terapia cu AN.

Terapia de lungă durată cu AN

- Reducerea AND-ului VHB la niveluri nedetectabile prin tehnica *real-time* PCR (ex. sub 10-15 UI/ml), ar trebui să fie atinsă, pentru a evita rezistența. Astfel, monitorizarea AND-lui VHB este esențială pentru a detecta ineficiența tratamentului (A1).
- Nivelurile AND-ului VHB trebuie monitorizate în luna a treia, pentru a se asigura de răspunsul virologic, și mai apoi la 3-6 luni. În perioada terapiei cu entecavir sau tenofovir, la agenții cu o barieră înaltă la rezistență, frecvența măsurării AND-ului VHB poate fi redusă, odată ce pacientul este compliant (se conformează) și eficacitatea tratamentului este confirmată (C1).
- AN sunt eliminați prin rinichi, iar ajustări corespunzătoare de dozare sunt recomandate pentru pacienții cu clearance-ul creatininei < 50 ml/min. (A1).
- Prin urmare, toți pacienții care încep terapia cu AN trebuie să efectueze o testare a nivelurile creatininei serice, precum și a clearance-ului creatininei estimate înainte de tratament. În plus, riscul renal de bază trebuie să fie evaluat la toți pacienții. Riscul înalt de insuficiență renală include unul sau mai mulți factori: ciroza decompensată, clearance-ul creatinei < 60 ml/min, hipertensiune slab monitorizată, proteinurie, diabet zaharat necontrolat, glomerulonefrita activă, medicamente nefrotoxice administrate concomitent, transplantul solid de organe. Ratele minime ale declinului funcției renale au fost întâlnite în toate cazurile de AN, cu excepția, probabil, a telbivudinei, care pare să îmbunătățească clearance-ul creatininei (C1).
- Potențialul nefrotoxic pare să fie mai mare pentru analogii nucleotidici, în special pentru adefovir (B1).
- Prin urmare, la această etapă este potrivit de a monitoriza efectele adverse renale prin estimarea creatininei serice (clearance-ul creatininei) și a nivelurilor fosfatului seric în perioada terapiei cu adefovir sau tenofovir la toți pacienții cu HCV B, precum și estimarea nivelurilor creatinei serice (clearance-ul creatinei) în perioada terapiei cu analogi nucleozidici la pacienții cu HCV B, care prezintă un risc înalt de insuficiență renală (C1).
- O monitorizare mai minuțioasă este obligatorie la pacienții care dezvoltă clearance-ul creatinei < 60 ml/min sau fosfatul seric < 2 mg/dl (C1).
- Concentrațiile de medicamente sunt comparabile la pacienții cu diferite grade de insuficiență hepatică, dar acest lucru nu a fost studiat pe deplin. Reducerea densității minerale osoase a fost rareori întâlnită la pacienții HIV-pozitivi tratați cu tenofovir. Studii de evaluare a densitometriei osoase la pacienții cu HCV B, căror li se administrează tenofovir, sunt în curs de desfășurare. Monitorizarea pe termen lung a carcinogenezei la bolnavii cu HCV B cărora li se administrează entecavir este în curs de desfășurare. Miopatia a fost rar raportată la pacienții cu CHB tratați cu telbivudină. Siguranța pe termen lung a mai multor combinații de AN, inclusiv tenofovir și entecavir, în prezent este necunoscută.

Tabelul 23. Monitorizarea tratamentului antiviral la pacienții cu hepatită cronică virală B

	La inițierea terapiei AV	În timpul terapiei AV	După terapia AV
Hemograma	obligator	la săptămâna 1, 2 și 4, apoi la fiecare 4-8 săptămâni	la fiecare 1-3 luni timp de 1 an, apoi o dată la 6 luni
ALT, AST	obligator	la săptămâna 1, 2, 4, apoi la fiecare 4-8 săptămâni	la fiecare 1-3 luni timp de 1 an, apoi o dată la 6 luni
Fe seric	obligator	la 6 luni de tratament	obligator
AgHBe, anti-HBe,	obligator,	la fiecare 3-6 luni	la fiecare 1-3 luni timp de 1 an, apoi o dată la 6 luni
ADN VHB, (la necesitate, și ARN VHD)	obligator	ADN VHB cantitativ – reducerea ADN VHB cu 2 log ₁₀ între a 5-a și a 32-a săptămână și scăderea titrului AgHBe cu 10 UI/ml între 12-24 săptăm. – factori pozitivi de pronostic	ADN VHB (la necesitate, și ARN VHD) se testează la 24 săptămâni de la inițierea tratamentului antiviral, la finalul tratamentului și peste 24 săptămâni după sistarea tratamentului antiviral
Genotipul	se testează	nu se testează	nu se testează
Biopsia hepatică	după indicații	nu se recomandă	nu se recomandă

Caseta 34. Factorii predictivi pentru răspunsul favorabil la terapia antivirală în HCV B

I. Predictorii de răspuns adecvat pentru interferonul pegilat-alfa:

- Înainte de tratament
 - ✓ Încărcătura virală mai joasă de 10^7 IU/ml
 - ✓ ALT mai mare de 3 x LSVN
 - ✓ Activitatea necroinflamatorie scorul A2
 - ✓ Genotipul A și B
- În timpul tratamentului
 - ✓ Diminuarea HBeAg la săptămâna a 24-a prezice seroconversia în anti-HBe

II. Predictorii de răspuns adecvat pentru Nuc-z

- Înainte de tratament:
 - ✓ Încărcătura virală mai joasă de 10^7 IU/ml
 - ✓ ALT mai mare de 3 x LSVN
 - ✓ Activitatea necroinflamatorie scorul A2
 - ✓ Genotipul A și B nu influențează
- În timpul tratamentului:
 - ✓ Răspunsul virologic la săptămâna 24-48 (HBV ADN nedetectabilă, prin metoda PCR-assay în regim *real-time*) este asociat cu incidența joasă a rezistenței, cu șansa atingerii răspunsului virologic susținut, seroconversiei HBeAg.

Caseta 35. 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
- Sarcina
- Vârsta <18 ani
- Consumatorii de droguri
- Hipersensibilizate la IFN

Caseta 36. 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.
- Efectele clinice posibile: oboseală severă, depresie, iritabilitate, tulburări de somn, reacții la nivelul tegumentelor și dispnee.
- Efecte adverse severe:
 - ✓ Reacții autoimune
 - ✓ Infecții bacteriene
 - ✓ Boli interstițiale pulmonare
 - ✓ Neuroretinită
 - ✓ Aplazia măduvei osoase
 - ✓ Trombocitopenie idiopatică
 - ✓ Convulsii
 - ✓ Tratamentul are efect teratogen, de aceea este obligatorie contracepția în timpul tratamentului și 6 luni după el.

Notă. Cele mai multe dintre aceste efecte sunt ușoare sau moderate și pot fi controlate. Sunt mai exprimate pe parcursul primelor săptămâni de tratament, apoi aceste fenomene regresează. În mialgii și sindromul pseudogripal se utilizează paracetamol, în depresii – consultația psihoterapeutului.

C.2.4.6.2.2. Tratament cu hepatoprotectori

Caseta 37. Medicamente cu efect hepatoprotector, antifibrotic, antioxidant

- Actualmente, în practica medicală pentru pacienții cu patologie hepatică se folosesc mai mult de 600 de preparate medicamentoase, majoritatea fiind, cu regret, ineficiente.
- Uneori medicamentele fitoterapeutice și homeopatice conțin alcool, fie și în doze minimale, ceea ce poate fi dăunător pentru pacientul cu hepatită cronică.
- În caz de hepatită cronică virală B, cu o activitate de divers grad a procesului inflamator în ficat, se recomandă *pentoxifilina* și *silimarina*, care au efect dovedit antifibrotic și hepatoprotector.
- În caz de HCV B cu sindrom de colestază, se recomandă tratament cu *acid ursodeoxicolic*, 5-15 mg/kg masă corp, timp de 2-3 luni și mai mult, sau/și tratament cu *ademetionină*, 400-1600 mg/zi.
- În terapia HCV B este utilizat preparatul autohton *BioR*, remediu cu efect hepatoprotector, antioxidant, membranostabilizator, precum și imunomodulator.
- *Pacovirina*, medicament cu efect hepatoprotector și antiviral, de asemenea se recomandă în HCV B.
- Din categoria antioxidantilor sunt utilizate vitaminele: tocoferol (E), retinol (A) și acidul ascorbic (C).
- Vitaminoterapia (vitamine din grupul B, acid nicotinic, acid folic) se recomandă atunci când se constată asocierea HCV C cu intoxicații cronice alcoolice sau cu sindrom de malabsorbție de diferită genă.
- *Timozină alfa 1* este un preparat imunomodulator, care poate fi bine-venit în terapia hepatitei virale B.

C.2.4.7. Supravegherea pacienților

Bolnavii cu HCV B necesită un control medical activ pentru diagnosticarea timpurie, tratamentul adecvat și prevenirea complicațiilor HC (ciroza hepatică sau carcinomul hepatocelular).

Tabelul 24. Supravegherea pacienților cu HCV B de către medicul de familie

Intervenții și proceduri de diagnostic	Indicații	Frecvența
Obligatoriu		
Control la medicul de familie	La toți bolnavii cu HCV B	2 ori/an
Hemoleucogramă, trombocite		2 ori/an
ALT, AST		2 ori/an
Bilirubină		O dată/an
Albumină, protrombină		O dată/an
Alfa-fetoproteină		O dată/an
USG organelor abdominale		O dată/an
ECG, microradiografie a cutiei toracice, analiză generală a urinei		O dată/an
Recomandabil		
AgHBs, anti-HBc și anti-HBs, Ag HBe, anti-HBe	Concretizarea diagnozei	O dată/an
<ul style="list-style-type: none"> • Colesterol, uree, glucoză serică • Fosfatază alcalină, GGTP • Proteină totală și fracțiile ei 	Precizarea funcției hepatice, diagnosticarea complicațiilor	O dată/an
<ul style="list-style-type: none"> • FEGDS 	Screeningul complicațiilor și depistarea patologiei concomitente	O dată/an

Tabelul 25. Supravegherea pacienților cu HCV B de către medicul-specialist

Intervenții și proceduri de diagnostic	Indicații	Frecvența
Obligatoriu		
Control la gastroenterolog, hepatolog	Evidența evoluției bolii	2 ori/an
Hemoleucogramă, trombocite	Evaluarea gradului de activitate și screeningul complicațiilor	2 ori/an
ALT, AST, bilirubină, protrombină, albumină, GGTP, fosfatază alcalină, colesterol total		2 ori/an
ADN VHB, test cantitativ, metoda PCR, în regim <i>real-time</i>	Ghidarea calitativă a tratamentului antiviral, de asemenea, aprecierea răspunsului viral în finalul tratamentului și „ <i>răspunsul virusologic susținut</i> ” (SVR) peste 24 de săptămâni după sistarea tratamentului.	La 24 săptămâni de la inițierea tratamentului antiviral, la finalul tratamentului și peste 24 săptămâni după sistarea tratamentului antiviral
α-fetoproteina (pentru screeningul cancerului hepatic primar)	Screeningul cancerului hepatic primar	2 ori/an
USG organelor abdominale	Evaluarea evoluției bolii	2 ori/an
FEGDS sau R-scopia esofagului și a stomacului	Screeningul complicațiilor și depistarea patologiei concomitente	1-2 ori/an
ECG, microradiografia cutiei toracice, analiza generală a urinei, ureea, colesterol, glucoză		1-2 ori/an
Recomandabil		
Markeri virali: • anti-VHC, anti-HDV • Ac anti-VHS tip 1,2 IgG și IgM, anti-VCM	Depistarea posibilei asocieri între HCV B și infecția cu VHC, VHD, VHS, tipurile 1, 2, VCM	După indicații
• Autoanticorpi: ANA, AMA, anti-SMA, anti-LKM, antitireoglobulină, antiperoxidază etc. • Crioglobuline	Determinarea manifestărilor autoimune și extrahepatice	
Fe seric, transferina, feritina	Pentru excluderea hemocromatozei	
Ceruloplasmina, Cu seric și urinar	Pentru excluderea bolii Wilson	
T și B limfocite, IgA, IgM, IgG, CIC	Aprecierea statusului imun umoral și celui celular	
Markerii indirecti de fibroză hepatică: procolagen I, III; apolipoproteina A2, IL-1, IL-10, TNF etc.	Evaluarea diagnozei și tacticii de tratament	
✓ USG Doppler a sistemului portal	Evaluarea prezenței hipertensiunii portale	O dată/an
✓ Scintigrama hepatosplenică cu izotopii de Te ⁹⁹	Diagnostic diferențial al hepatomegaliei și al splenomegaliei Screeningul complicațiilor	După indicații
✓ Tomografia computerizată	Precizarea diagnozei incerte Screeningul complicațiilor	După indicații
✓ Rezonanța magnetică nucleară		

C.2.5. Complicațiile (subiectul protocolelor separate)

Caseta 38. Complicațiile HCV B
<ul style="list-style-type: none"> • Ciroza hepatică cu complicațiile sale • Carcinom hepatocelular

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistenta medicală de familie • laborant <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • acces pentru USG abdominală, • acces pentru FGDS, • 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. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatoprotectoare: silimarină, acid ursodeoxicolic, fosfolipide esențiale etc. • Antioxidante: acid ascorbic, retinol, tocoferol acetat etc. • Antifibroze: pentoxifilină • Aminoacizi (<i>per os</i>): aspartat de arginină, ademetionină • Vitamine: tiamină, piridoxină, cianocobalamină, acid folic etc.
<p>D.2. Instituțiile/ secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic-gastroenterolog certificat, • medic-infecționist certificat, • medic-chirurg/gastrochirurg, • medic-specialist în diagnostic funcțional, • radiolog, • medic-laborant, • asistente medicale <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • aparat pentru USG abdominală, • fibrogastroduodenoscop, • 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, TC, RMN, scintigrafia hepato-splenică, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD prin PCR. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatoprotectoare: silimarină, acid ursodeoxicolic, fosfolipide esențiale etc. • Antioxidante: acid ascorbic, retinol, tocoferol etc. • Antifibroze: pentoxifilină • Aminoacizi (<i>per os</i>): aspartat de arginină, ademetionină • Vitamine: tiamină, piridoxină, cianocobalamină, acid folic etc.
	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic-internist • 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, chirurg/gastrochirurg.

<p>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de terapie și secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale</p>	<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, • fibrogastroduodenoscop, • 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, TC, RMN, scintigrafia hepatosplenică, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD prin PCR. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enumerate pentru tratament la nivel de instituții consultative și de diagnostic preponderent pentru introducere parenterală; • Aminoacizi: arginina, aminoplasma hepatică 10%, ademetionina. • Soluții de electroliți și coloide: K, Na, dextran-70 etc.
<p>D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de gastrologie/hepatologie ale spitalelor municipale și republicane; Spitalul Clinic Republican de Boli Contagioase „Toma Ciorbă”</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic-gastrolog/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. <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, • fibrogastroduodenoscop, • 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; • endoscopie cu ligaturarea sau sclerozarea varicelor esofagiene; • laparoscopie • colangiografie endoscopică retrogradă • angiografie • puncție-biopsie hepatică • tomografie spiralată • laborator de urgență • laborator virusologic (determinarea cantitativă a ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD și virusurilor hepatotropi) • laborator bacteriologic <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 recombinanți alfa 2A și alfa 2B, interferonii pegilați alfa 2A și alfa 2B, lamivudină, adefovir, entecavir, telbivudină; • Aminoacizi: aspartat de arginină, aminoplasma hepatică 10%, ademetionină, aspartat de ornitina; • Soluții de electroliți și coloide: K, Na, dextran 70 etc.

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

N/o	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A intensifica măsurile profilactice în domeniul prevenirii progresării rapide a HCV B și transformării în CH	1.1. Proporția pacienților cu HCV B cărora pe parcursul unui an, în mod documentat, li s-a oferit informație (discuții, ghidul pacientului etc.) privind factorii de risc al progresării bolii hepatice de către medicul de familie	Numărul pacienților cu HCV B cărora, în mod documentat, li s-a oferit informație (discuții, ghidul pacientului etc.) privind factorii de risc al progresării bolii hepatice de către medicul de familie pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu HCV B care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		1.2. Proporția pacienților spitalizați cu HCV B cărora pe parcursul unui an, în mod documentat, li s-a oferit informație (discuții, ghidul pacientului etc.) privind factorii de risc al progresării bolii hepatice de către medicul din staționar	Numărul pacienților spitalizați cu HCV B cărora, în mod documentat, li s-a oferit informație (discuții, ghidul pacientului etc.) privind factorii de risc al progresării bolii hepatice de către medicul din staționar pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total al pacienților cu HCV care au primit tratament în staționar pe parcursul ultimului an
2.	A ameliora depistarea HCV B fără complicații	Proporția pacienților cu HCV B care nu au dezvoltat complicații pe parcursul unui an	Numărul de pacienți cu HCV B care nu au dezvoltat complicații pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu HCV B (cu sau fără complicații) care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
3.	A spori calitatea examinării și tratamentului pacienților cu HCV B fără complicații	3.1. Proporția pacienților cu HCV B fără complicații, examinați și tratați conform recomandărilor „PCN HCV B la adult” în condiții de ambulatoriu pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu HCV B fără complicații, examinați și tratați conform recomandărilor „PCN HCV B la adult” în condiții de ambulatoriu pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienților cu HCV B fără complicații, care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		3.2. Proporția pacienților cu HCV B fără complicații, examinați și tratați conform recomandărilor „PCN HCV B la adult” în staționar pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu HCV B fără complicații, examinați și tratați conform recomandărilor „PCN HCV B la adult” în staționar pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu HCV B fără complicații, care au primit tratament în staționar pe parcursul ultimului an

N/o	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
4	A reduce ponderea complicațiilor la pacienții cu infecție cronică cu VHB	4.1. Proporția pacienților cu HCV B supravegheați de către medicul de familie conform recomandărilor „PCN HCV B la adult” pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu HCV B supravegheați de către medicul de familie conform recomandărilor „PCN HCV B la adult” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total al pacienților cu diagnosticul de HCV B care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		4.2. Proporția pacienților cu HCV B care au dezvoltat complicații pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu HCV B care au dezvoltat complicații pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total al pacienților cu HCV B care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an

ANEXE

Anexa 1. Principiile alimentației raționale

- Folosiți o alimentație variată, incluzând, în primul rând, produse de origine vegetală, și nu animalieră.
- Consumați pâine produsă din cereale, paste făinoase, orez sau cartofi de câteva ori în zi.
- Tindeți spre o varietate cât mai largă de fructe și de legume, consumate preponderent în stare proaspătă (cel puțin 400 g, exceptând cartofii).
- Mențineți-vă greutatea corporală în limitele recomandate (indicele masei corporale de la 20 la 25), inclusiv prin efort fizic adecvat în fiecare zi. Indicele masei corporale (IMC) se calculează după următoarea formulă:
 $IMC = \text{masa corporală (kg)} / \text{talie}^2 (m)$.
- Țineți sub control consumul de grăsimi, care să nu depășească 30% din totalul calorajului ingerat, substituind maximal grăsimile de origine animală cu cele de origine vegetală sau cu margarine fine.
- Înlocuiți carnea grasă și derivatele ei cu fasole, leguminoase (mazăre, năut, linte, soia), pește, carne de pasăre sau carne slabă.
- Consumați lapte și produsele lactate (chefir, brânză, lapte bătut, iaurt, lapte acru, telemea) degresate și nesărate.
- Selectați pentru uz curent produsele care conțin cantități mici de zahăr, reduceți consumul de zahăr rafinat, prin limitarea dulciurilor și a băuturilor răcoritoare îndulcite.
- Reduceți consumul de sare sub 6 g/zi (o linguriță care include și sarea din pâine, și din produsele conservate cu sare).
- Ingestia de alcool (în cazul în care nu sunt indicații pentru excludere) nu trebuie să depășească 50 ml alcool (tărie de 40%) sau 200-250 ml vin cu 10-12% alcool, sau 500 ml bere cu 5% alcool (în medie 0,5 g/kg de etanol).
- Preparați alimente prin metode securizate și igienice. Reducerea cantităților de grăsimi folosite se obține dacă bucatele se prepară în baie de aburi, prin fierbere, la cuptor.

Anexa 2. Ghidul pacientului cu HCV B

GHIDUL PACIENTULUI CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ B

Ficatul este cel mai mare organ din corpul omenesc, este situat în cadranul superior pe dreapta al abdomenului, este acoperit de coaste. Cântărește 1500 g, ceea ce înseamnă 1/50 parte din masa corpului. Anatomic este format din 2 lobi: lobul stâng și lobul drept; dreptul este de aproximativ 6 ori mai mare decât stângul. Ficatul este un organ foarte important pentru viață, îndeplinește rolul de filtru pentru organismul uman.

Rețineți funcțiile ficatului:

- Sintetizează proteinele, factorii de coagulare ai sângelui, hemoglobina, componentele sistemului imun.
- Participă în metabolizarea grăsimilor, glucidelor, proteinelor, apei și vitaminelor.
- Participă la buna funcționare a sistemului endocrin (participă în metabolismul hormonilor).
- Formarea și eliminarea bilei, fără care nu poate fi efectuată digestia alimentelor.
- Acumularea și păstrarea diversilor compuși necesari pentru organismul uman: glicogenul (rezerva de glucoză a organismului), grăsimi, microelemente.
- Detoxifierea diversilor compuși care pătrund în organism din mediul înconjurător (inclusiv a medicamentelor).

Ce este hepatita cronică?

Hepatita cronică se definește ca o boală inflamatoare a ficatului, cu persistența semnelor clinice și biochimice mai mult de șase luni.

Cauzele hepatitei cronice

Cel mai frecvent hepatita cronică se dezvoltă în urma acțiunii îndelungate a virusurilor hepatice (B,C, D), alcoolului, medicamentelor (din diverse grupe farmacologice), precum și unor mecanisme autoimune.

Uneori cauza hepatitei cronice nu poate fi depistată și atunci hepatita cronică este numită neclasificabilă ca virală sau autoimună.

Ce este hepatita cronică virală B?

Hepatita cronică B este o boală inflamatoare a ficatului, determinată de virusul hepatic B, cu durată de mai mult de 6 luni, cu potențial de progresare spre ciroză hepatică.

Virusul hepatic B, odată pătruns în celula hepatică, se înmulțește, iar antigenele sale se exprimă la suprafața membranei celulei hepatice, care ulterior sunt recunoscute de celulele imune ale organismului și dezvoltă un răspuns imun mediat celular.

Căile de transmitere a infecției cu VHB sunt: *parenterală* (prin administrarea intravenoasă a medicamentelor și drogurilor cu utilaj medical nesteril, prin tatuaje, piercing, acupunctură, prin manopere chirurgicale, stomatologice, în caz de transplant de organe și țesuturi), *sexuală* (contacte sexuale neprotejate, homosexuale), *perinatală* (de la mamă infectată cu VHB la nou-născut),

Care sunt semnele hepatitei cronice?

În marea majoritate a cazurilor, hepatita cronică o lungă perioadă de timp poate decurge fără careva manifestări clinice. Doar în 20-30% din cazuri pacienții pot prezenta careva semne.

Ce plângeri poate avea un bolnav cu hepatita cronică?

- Obosește repede
- Slăbește (scade în greutate)
- Subfebrilitate
- Scăderea capacității de muncă
- Scăderea apetitului și disconfort în abdomen (balonare, se satură repede în timpul mesei)
- Icter (îngălbenirea pielii, ochilor)
- Scaunul devine deschis la culoare sau alb, urina – întunecată
- Dureri musculare
- Dureri în articulații
- Erupții cutanate, alergii.

Complicațiile hepatitei cronice virale B sunt:

- **ciroza hepatică**, care se dezvoltă la fiecare al 5-lea (15-20%) bolnav cu hepatită cronică B;
- **cancerul hepatocelular**, care reprezintă cea mai severă complicație a infecției cu virusul B și riscul apariției este de 200 de ori mai mare la persoanele cu AgHBs (care mai este cunoscut ca antigenul australian) prezent, comparativ cu cei neinfecțați.

Care sunt măsurile de prevenire a hepatitei cronice virale B?

Vaccinarea se recomandă persoanelor cu risc sporit pentru infecția VHB:

- persoanele care administrează medicamente și droguri injectabile;
- recipientii de sânge și organe (transfuzii repetate de sânge, hemofilie, transplant de organe);
- lucrători medicali, expuși la inocularea accidentală cu sânge infectat;
- persoanele cu contacte sexuale neprotejate sau care aplică tatuaje, piercing, acupunctură;
- persoanele care se află în închisori și copiii din case-internat.

În prezent se recomandă administrarea vaccinului în 3 doze (prima doză, a doua doză la 1 lună și a treia doză la 6 luni), ce duce la apariția nivelului de anti-HBs mai mult de 10 mil. UI/ml la aproximativ 95% de persoane vaccinate. Se administrează i/m în deltoid. Durata imunității induse în urma vaccinării este >15 ani.

Măsuri pentru încetinirea progresării hepatitei cronice:

- evitarea folosirii alcoolului;
- evitarea folosirii medicamentelor fără prescripția medicului;
- vaccinarea contra hepatitei A.

Măsuri pentru reducerea riscului transmiterii infecției cu virusul hepatic B altor persoane:

- nu donați sânge, organe, țesuturi, lichid seminal;
- nu folosiți periute de dinți, lame de bărbierit sau alte articole personale, care ar putea avea sânge pe ele;
- bandajați leziunile de pe piele;
- discutați cu partenerii sexuali despre riscul transmiterii infecției VHB/VHB prin contact sexual, folosiți condoamele.

Concluzii

Hepatita cronică virală B nu este o maladie letală, ea poate fi și trebuie tratată. Pacienții cu hepatită cronică B trebuie să fie sub control medical permanent.

Alegerea schemei optimale de tratament pentru fiecare pacient o poate face doar medicul specialist.

S-a demonstrat că alcoolul contribuie la progresarea hepatitei, de aceea se interzice folosirea oricărui tip și oricărei cantități de alcool.

Doar în cazul îndeplinirii stricte a cerințelor medicului se poate obține succes în tratamentul pacienților cu hepatită cronică.

BIBLIOGRAFIE

1. American Gastroenterological Association. *Medical position statement: evaluation of liver chemistry tests*. In: Elsevier, 2003, vol. 123, issue 4, p. 1364–1366.
2. Cholongitas E., Papatheodoridis G.V., Burroughs A.K. *Liver grafts from antihepatitis B core positive donors: a systematic review*. In: J. Hepatology, 2010; nr. 52, p. 272–279.
3. *Chronic hepatitis B. AASLD practice guideline*. In: Hepatology, vol. 45, nr. 2, 2007, p. 507-539.
4. Cornberg M., Protzer U., Petersen J. et al. *Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis B virus (HBV) infection: the German guidelines for the management of HBV infection*. In: Z. Gastroenterol., 2011; nr. 49, p. 871-930.
5. *Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis*. National Guideline Clearinghouse, 2007, www.guideline.gov
6. *Diagnosticul de laborator al hepatitelor virale B, C și D. Instrucțiuni metodice*. Gudumac Valentin și al., Chișinău, 2007, 559 p.
7. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection*. In: Journal of Hepatology, 2012, vol. 57; p. 167–185.
8. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic Hepatitis B*. In: J. Hepatology, 2009; nr. 50, p. 227-242.
9. Hatzakis A., Wait S., Bruix J. et al. *The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference*. In: J. Viral. Hepat., 2011; nr. 18, Suppl 1, p. 1-16.
10. *Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național*. Sub redacția V-T. Dumbrava, Chișinău, 2005, 334 p.
11. Hughes S.A., Wedemeyer H., Harrison P.M. *Hepatitis delta virus*. In: Lancet, 2011; nr. 378, p. 73–85.
12. Keeffe E.B., Dieterich D.T., Han S.H. et al. *A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: an update*. In: Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2006; nr. 4, p. 936-962.
13. Lok Anna, Brian J. McMahon. *Chronic hepatitis B. Update 2009*. AASLD Practice guidelines 2009.
14. Mauss Stefan, Berg Thomas, Rockstroh Juergen, Sarrazin Christoph, Wedemeyer Heiner. Hepatology, 2012, Third edition, 547 p.
15. *Medicina internă. Volumul II. Gastroenterologie, hepatologie, reumatologie*. Sub red. C. Babiuc, V. Dumbrava, Chișinău, 2007.
16. Rockstroh J.K., Bhagani S., Benhamou Y., Bruno R., Mauss S., Peters L. et al. *European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV infected adults*. In: HIV Med., 2008; nr. 9, p. 82–88.
17. Saller Reinhard, Meier Remy, Brignoli Reto. *The Use of Silymarin in the Treatment of Liver Diseases*. In: Drugs, 2001, nr. 61(14), p. 2035-2063.
18. Schuppan Detlef, Porov Yury. *Hepatic fibrosis: From bench to bedside* [Conference Proceedings]. In: J. Gastr. And Hep., vol. 17, sup. 3, December 2002, p. S300–S30. Cohrain Library - www.ovid.com.
19. Spănu C., Iarovoii P., Holban T. *Hepatita virală B*. Chișinău, 2008, p. 67-75.
20. Tsochatzis E.A., Gurusamy K.S., Ntaoula S., Cholongitas E., Davidson B.R., Burroughs A.K. *Elastography for the diagnosis of severity of fibrosis in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy*. In: J. Hepatology, 2011; nr. 54, p. 650–659.
21. Wong S. N., Lok A. S. F. *Treatment of Hepatitis B: Who, When, and How?* In: Arch. Intern. Med., 2006, nr. 166, p. 9-12.
22. World Health Organization. *Hepatitis B*. Geneva, Switzerland; 2000.
23. Wursthorn K., Jung M., Riva A., Goodman Z.D., Lopez P., Bao W. et al. *Kinetics of hepatitis B surface antigen decline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients*. In: Hepatology, 2010; nr. 52, p. 1611–1620.
24. Абдурахманов Д. Т. *Хронический гепатит В и D*. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 288 с.
25. *Гастроэнтерология 2008. Клинические рекомендации*. Ред. Ивашкин В.Т., Москва, 2006, 180 с.
26. *Гастроэнтерология: национальное руководство*. Под ред. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, 704 с. ISBN 978-5-9704-0675-5.
27. *Планы ведения больных*. Под ред: Атькова О. Ю., Андреевой О. В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007, с. 238-272.