



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

Hepatita virală cronică B, D la copil

protocol clinic național

PCN - 244

Aprobat prin ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din, proces verbal nr.4 din 28.12.2015

Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.1036 din 31.12.2015 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Hepatita virală cronică B, D la copil”

Elaborat de colectivul de autori:

Ion Mihi	IMSP Institutul Mamei și Copilului
Spînu Constantin	Centrul Național de Sănătate Publică
Olga Tighineanu	IMSP Institutul Mamei și Copilului

Recenzenți oficiali:

Victor Ghicavii	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Valentin Gudumac	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Iurie Osoianu	Compania Națională de Asigurări
Maria Cumpana	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate
Vladislav Zara	Agenția Medicamentului
Ghenadie Curocichin	Comisia de specialitate a MS în medicina de familie
Oleg Barbă	Centrul Național de Management în Sănătate

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	4
PREFAȚĂ.....	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ.....	4
A.1. Diagnostic	4
A.2. Codul bolii	4
A.3. Utilizatorii	5
A.4. Scopurile protocolului	5
A.5. Data elaborării protocolului	5
A.6. Data reviziei următoare	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului	5
A.8. Definițiile folosite în document	5
A.9. Informație epidemiologică	6
B. PARTEA GENERALĂ.....	8
B.1. Nivel de asistență medicală primară	8
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	8
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	9
C. 1. ALGORITM DE CONDUCĂ.....	11
C.1.1. Managementul de conduită al copiilor cu hepatita virală cronică B	11
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	12
C.2.1. Clasificarea	12
C.2.2. Factorul etiologic și factorii de risc	13
C.2.3. Profilaxia	14
C.2.4. Screening-ul	15
C.2.5. Conduita pacientului	15
C.2.5.1. Anamneza	15
C.2.5.2. Examenul clinic	16
C.2.5.3. Investigații paraclinice	17
C.2.5.4. Diagnosticul diferențial	20
C.2.6. Tratamentul medicamentos	20
C.2.7. Complicațiile	21
C.2.8. Supravegherea	21
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI.....	22
D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	22
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	23
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească.....	23
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	24
BIBLIOGRAFIE	24
ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU HEPATITĂ VIRALĂ B, D	25

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ADN	<i>Acid dezoxiribonucleic</i>
AgHBs	<i>Antigen de suprafață al virusului hepatitei B</i>
ALT	<i>Alanin aminotransferaza</i>
ANA	<i>Anticorpi antinucleari</i>
Anti HDV	<i>Antigen hepatita D</i>
APRI	<i>Indicele raportului aspartataminotransferază/trombocite</i>
ARN	<i>Acid ribonucleic</i>
AST	<i>Aspartat aminotransferaza</i>
BSA	<i>Suprafața corporală</i>
CIC	<i>Complexe imune circulante</i>
CIM-X	<i>Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a X-a;</i>
CLD	<i>Boală hepatică cronică</i>
DAA	<i>Acțiune antivirală directă</i>
DVR	<i>Răspuns virusologic întârziat</i>
EASL	<i>European Association for the Study of the Liver</i>
ECG	<i>Electrocardiograma</i>
ESPGHAN	<i>European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i>
FEGDS	<i>Fibroesofagogastroduodenoscopia</i>
HBV	<i>Hepatita virală B</i>
HCC	<i>Carcinom hepatocelular (hepatocellular carcinoma)</i>
HIV	<i>Virusul imunodeficienței umane</i>
IFN	<i>Interferon</i>
NASPGHAN	<i>North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
OMS	<i>Organizația Mondială a Sănătății</i>
RMN	<i>Rezonanța magnetică nucleară</i>
RVR	<i>Răspuns virusologic rapid</i>
RVS	<i>Răspuns virusologic susținut</i>
ST	<i>Stop terapie</i>
TC	<i>Tomografia computerizată</i>
TSH	<i>Hormon de stimulare tiroidiană</i>
UI	<i>Unitate internațională</i>
ULN	<i>Limită superioară de norma</i>
VHB	<i>Virusul Hepatitei B</i>
VHD	<i>Virusul Hepatitei D</i>

PREFAȚĂ

Protocolul național a fost elaborat de către grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii IMSP Institutul Mamei și Copilului și Centrul Național de Sănătate Publică. Protocolul de față a fost fundamentat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind „Hepatita virală cronică B, D la copil” și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS RM pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCATIVĂ

A.1. Diagnostic:

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

A.2. Codul bolii:

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

A.3. Utilizatorii:

- Oficiile medicilor de familie (medic de familie și asistentele medicale de familie);
- Centrele de sănătate (medic de familie);
- Centrele medicilor de familie (medic de familie);
- Instituțiile/secțiile consultative (medic gastroenterolog);
- Asociațiile medicale teritoriale (medic de familie, medic pediatru, medic gastroenterolog);
- Secțiile de copii ale spitalelor raionale și municipale (medic pediatru, medic hepatolog, medic gastroenterolog, medic infecționist);
- Secția gastroenterologie și hepatologie, IMSP Institutul Mamei și Copilului.

A.4. Scopurile protocolului:

1. Promovarea măsurilor de profilaxie și screening-ul grupurilor de risc, pentru diminuarea răspândirii infectării cu HBV.
2. Diagnosticul precoce al hepatitei virale cronice B, D la copii.
3. Creșterea numărului de copii cu hepatita virală cronică B, D ce au beneficiat de tratament.
4. Reducerea complicațiilor la copii cu hepatita virală cronică B, D.



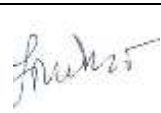

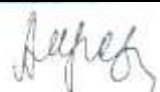
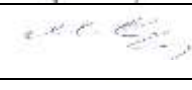

A.5. Data elaborării protocolului: 2016

A.6. Data reviziei următoare: 2019

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

Numele	Funcția deținută
Dr. Mișu Ion	Profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”. Șef secție gastroenterologie și hepatologie. IMSP Institutul Mamei și Copilului.
Dr. Spînu Constantin	Profesor universitar, doctor habilitat în științe medicale, Vice director în Cercetare și Inovare la Centrul Național de Sănătate Publică.
Dr. Tighineanu Olga	Secția gastroenterologie și hepatologie. IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Protocolul a fost discutat aprobat si contrasemnat:

Denumirea institutiei	Persoana responsabila – semnatura
Societatea Științifico-Practică a Pедиатrilor din Moldova	
Asociația Medicilor de Familie din RM	
Comisia Științifico-Metodică de profil „Pediatrie”	
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:

Conform European Centre for Disease Prevention and Control, 2013

Hepatita virală acută B – afecțiune hepatică inflamatoare, determinată de virusul hepatic B, cu AgHBs și anti-HBc IgM pozitive sau ADN HBV pozitiv.

Hepatita virală cronică B – afecțiune hepatică inflamatoare, determinată de virusul hepatic B, cu markerii serologici și moleculari în 2 probe, cu interval de 6 luni, în ultimele 12 luni.

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

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

A.9. Informație epidemiologică:

- **Incidența și prevalența în Republica Moldova** se remarcă printr-un trend ascensiv (Fig. 1-4).

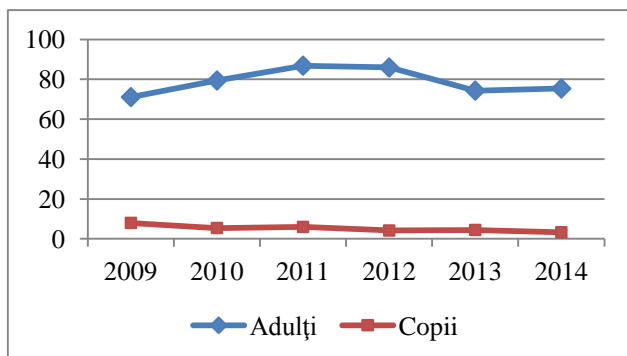


Fig. 1. Incidența hepatitei virale cronice B

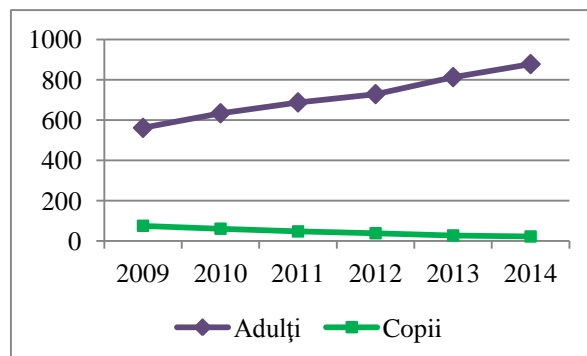


Fig. 2. Prevalența hepatitei virale cronice B

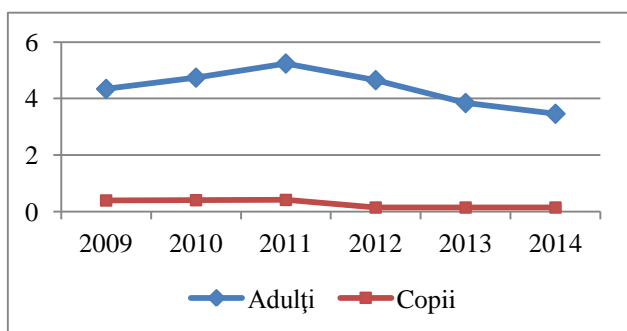


Fig. 3. Incidența hepatitei virale cronice D

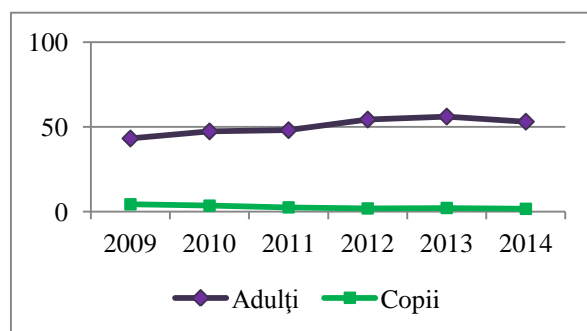


Fig. 4. Prevalența hepatitei virale cronice D

- **Prevalența generală:**

- 360 mln de persoane – HBV cronică (6% din populație), din cca 2 mlrd infectate [ESPGHAN, 2013].
- în Europa există o tendință constantă de scădere HBV acută – de la 1,3 (2006) la 0,7 (2013) la 100mii de locuitori;
- 19,930 de cazuri – 2013, cu o rată de 4,4 la 100.000 locuitori, în 28 state membre UE [European Centre for Disease Prevention and Control, Hepatitis C surveillance in Europe 2013], dintre care au fost raportate ca:
 - acută – 2.971 cazuri (14,9%);
 - cronică – 13.644 (68,5%).

- **Repartiția geografică**, conform prevalenței portajului cronic de HBsAg se disting 3 zone de endemice [5]:

- **intensă** > 8%: Africa Sub-Sahariană, Asia de Sud-Est și China meridională. Contaminarea se produce prin transmisie verticală (mamă-copil) sau în primele luni de viață; evoluția acută este rară, pe când rata de cronicizare atinge 90%.
- **medie** 2-7%: Orientul Apropiat, Europa de Est, Russia și țările mediterane. Infectarea are loc în primii ani de viață, primind denumirea de „tip Orient”.

- *mică* < 2%: Europa de Vest, Australia, America de Nord, prevalează infectarea adolescenților și adulților de vîrstă tînă, fenomenul fiind denumit infectare „tip Occident”.

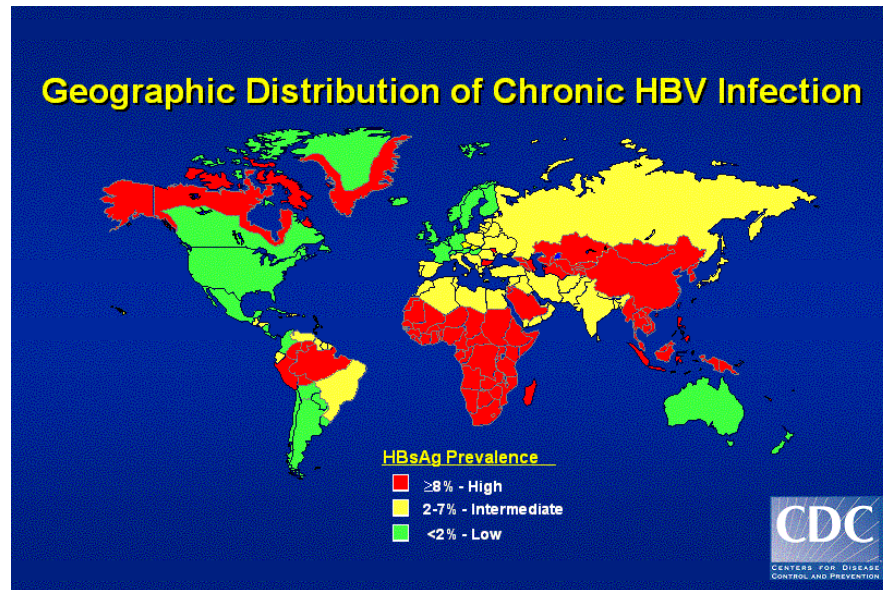


Fig. 5. Repartiția geografică, conform prevalenței portajului cronic de HbsAg.

- **Repartiția genotipică** – sunt cunoscute 8 genotipuri, notate de la A la H, cu distribuție geografică distinctă (Figura 6):
 - genotip A (subtipuri adw 2, ayw 1)
 - genotip B (subtipuri adw 2, adw 3, ayw 1)
 - genotip C (subtipuri adw 2, adw 3, ayw 3, adr și ayr)
 - genotip D (subtipuri adw 3, ayw 2, 3 și 4)
 - genotip E (subtip ayw 4)
 - genotip F (subtipuri adw 4, ayw 4) și H (subtip adw 4)
 - genotipul G (subtip adw 2)
 - genotipul H

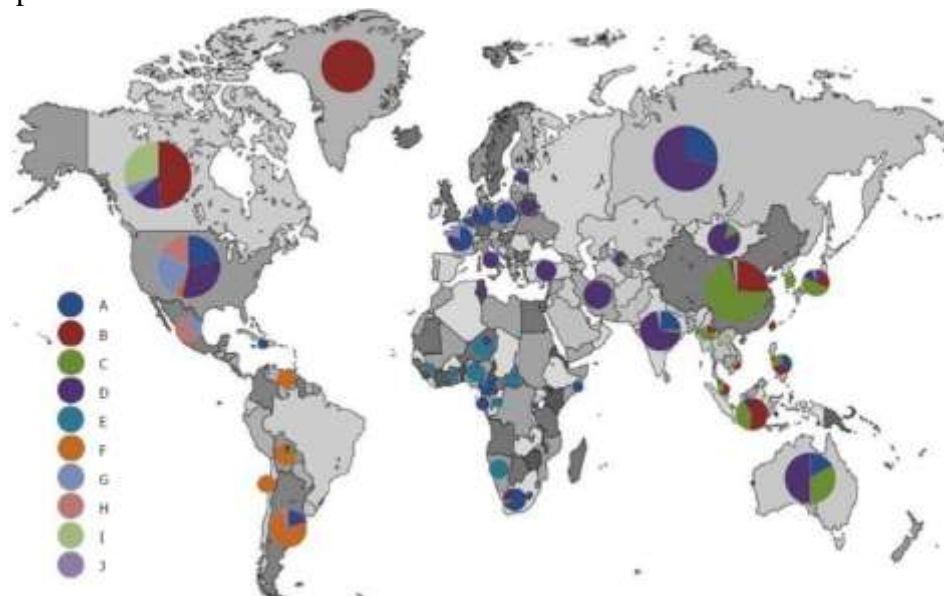


Fig. 6. World Gastroenterology Organisation Practice Guideline. February 2015

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> Minimalizarea incidenței hepatitei virale B. 	<ul style="list-style-type: none"> Vaccinarea copiilor în primele 24 de ore conform Calendarului Național de Imunizări.
1.2. Profilaxia secundară	<ul style="list-style-type: none"> Minimalizarea incidenței hepatitei virale B. 	<ul style="list-style-type: none"> Vaccinarea persoanelor cu risc sporit de infectare cu vaccin contra hepatitei virale B și excluderea factorilor de risc.
1.3. Screening-ul (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> Depistarea precoce și recomandarea conduitei terapeutice. 	<ul style="list-style-type: none"> Screening-ul grupurilor de risc.
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de hepatită virală cronică B, D (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza pentru elucidarea factorilor de risc. Manifestările clinice: fatigabilitate; rar: apatie, mialgii, artralгии, pierdere în greutate, toate aceste simptome sunt nespecifice și nu reflectă activitatea bolii sau severitatea acesteia. Investigațiile inițiale de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, testele biochimice (bilirubina cu fracțiile, ALAT, ASAT). 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor de risc. Examenul clinic. Diagnosticul diferențial. Investigații paraclinice obligatorii. <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> Investigații paraclinice recomandabile.
2.2. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Stabilirea diagnosticului definitiv. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Toți pacienții cu suspecție la hepatită cronică virală B vor fi îndreptați la hepatolog/gastroenterolog pediatru.
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> Respectarea regimului igienodietetic în perioadele de acutizare și remisiune clinică. 	<ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificarea regimului igienodietetic.
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> Eradicarea viremiei și ameliorarea calității vieții. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluarea strategiei tratamentului antiviral. Supravegherea reacțiilor adverse și a complicațiilor.
4. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> Supravegherea pacienților se efectuează în comun cu medicul specialist hepatolog-pediatru, gastroenterolog-pediatru, pediatru și medicul de familie. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția hepatitei.

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator		
Descriere	Motive	Pași

(măsuri)	(repere)	(modalități și condiții de realizare)
1. Profilaxia		
1.4. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> Minimalizarea incidenței hepatitei virale B. 	<ul style="list-style-type: none"> Vaccinarea copiilor în primele 24 de ore conform Calendarului Național de Imunizări
1.5. Profilaxia secundară	<ul style="list-style-type: none"> Diminuarea incidenței hepatitei virale cronice B. 	<ul style="list-style-type: none"> Preîntâmpinarea factorilor de risc.
1.6. Screening-ul (C.2.4)	<ul style="list-style-type: none"> Depistarea precoce și recomandarea conduitei terapeutice. 	<ul style="list-style-type: none"> Screening-ul grupurilor de risc.
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea diagnosticului de hepatită virală cronică B, D (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza pentru elucidarea factorilor de risc. Manifestările clinice: fatigabilitate; rar: apatie, mialgii, artralгии, pierdere în greutate, toate aceste simptome sunt nespecifice și nu reflectă activitatea bolii sau severitatea acesteia Investigațiile inițiale de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, testele biochimice (bilirubina cu fracțiile, ALAT, ASAT). Teste serologice (HbsAg, anti HBc IgM, anti HBc IgG, AgHBe, antiHBe, anti HDV IgM, anti HDV Ig G). 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Anamneza și evaluarea factorilor de risc. Examenul clinic. Diagnosticul diferențial. Investigații paraclinice obligatorii. <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> Investigații paraclinice recomandabile.
2.3. Deciderea consultului specialistului și/sau spitalizării (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> Stabilirea diagnosticului definitiv. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Marcherii serologice pentru virusul hepatitei virale B, D.
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> Respectarea regimului igienodietetic în perioadele de acutizare și remisiune clinică. 	<ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificarea regimului igienodietetic.
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> Eradicarea viremiei și ameliorarea calității vieții. 	<ul style="list-style-type: none"> Aprecierea criteriilor de includere în terapia antivirală. Supravegherea reacțiilor adverse și a complicațiilor.
5. Supravegherea (C.2.7)	<ul style="list-style-type: none"> Supravegherea pacienților se efectuează în comun cu medicul specialist hepatolog-pediatru, gastroenterolog-pediatru, pediatru și medicul de familie. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se va elabora un plan individual de supraveghere, în funcție de evoluția hepatitei.

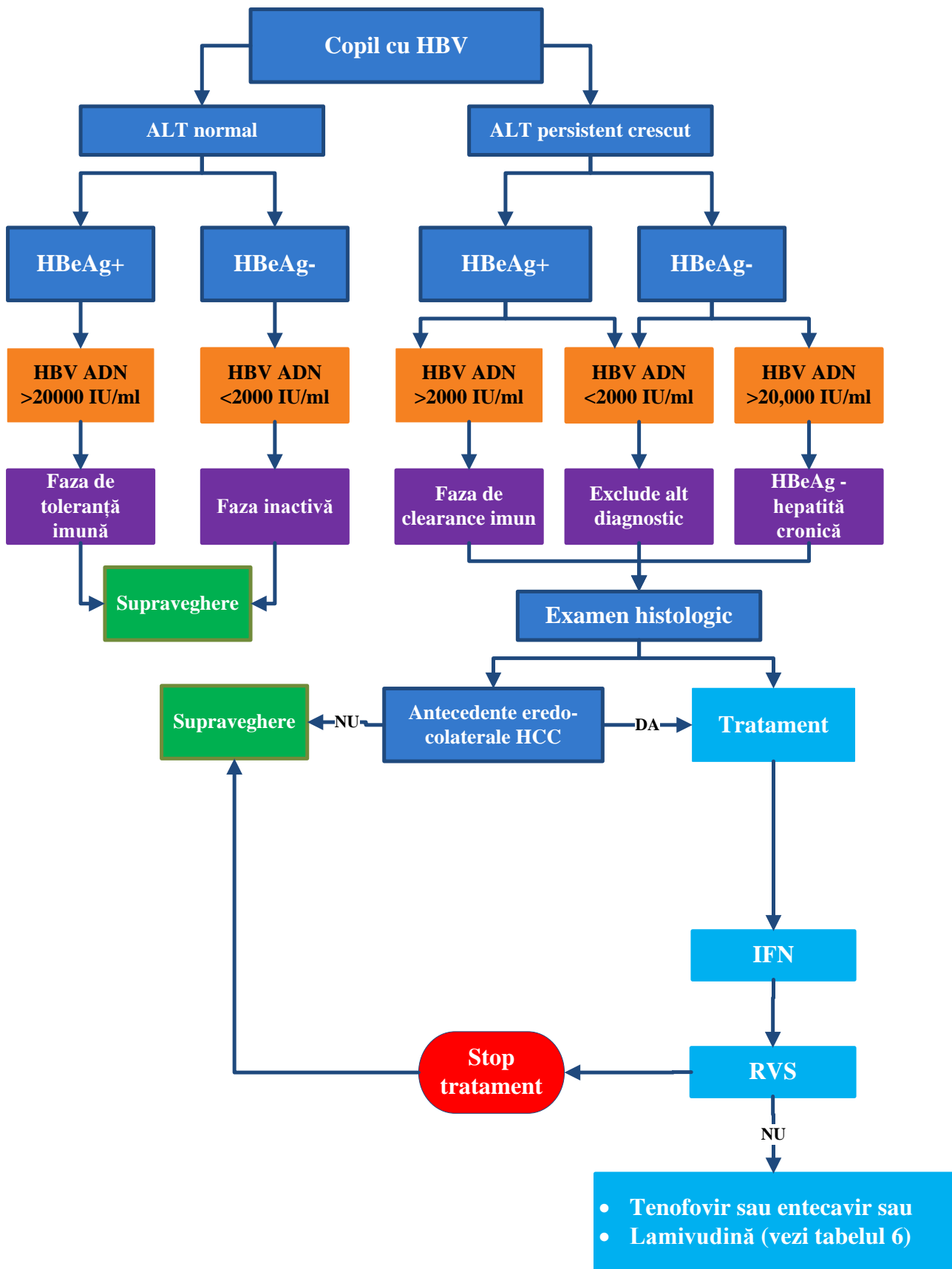
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizare	<ul style="list-style-type: none"> Spitalizarea este necesară pentru inițierea terapiei antivirale și în prezența complicațiilor. 	<ul style="list-style-type: none"> Evaluarea criteriilor de spitalizare.

2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului de hepatită virală cronică B, D (C.2.5)	<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza pentru elucidarea factorilor de risc. • Manifestările clinice: fatigabilitate; rar: apatie, mialgii, artralгии, pierdere în greutate, toate aceste simptome sunt nespecifice și nu reflectă activitatea bolii sau severitatea acesteia • Investigațiile de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, testele biochimice (bilirubina cu fracțiile, ALAT, ASAT), markerii serologici specifici virusului hepatitei virale B, D (HbsAg, anti HBc IgM, anti HBc IgG, AgHBe, antiHBe, ADN HBV cantitativ, PCR real time). • În cazul prezenței HbsAg se recomandă anti HDV IgM, HDV IgG, ARN HDV, PCR real time. • La necesitate pot fi utilizate proceduri imagistice recomandabile, ce includ: examenul ecografic, cu Doppler a sistemului portal, scintigrama hepatosplenică cu izotopii Tc99, TC, RMN, FEGDS, ECG. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza și evaluarea factorilor de risc. • Examenul clinic. • Diagnosticul diferențial. • Investigații paraclinice obligatorii. <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Investigații paraclinice recomandabile.
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> • Respectarea regimului igienodietetic în perioadele de acutizare și remisiune clinică. 	<ul style="list-style-type: none"> • Respectarea regimului igienodietetic.
3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)	<ul style="list-style-type: none"> • Eradicarea viremiei și ameliorarea calității vieții. 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea strategiei tratamentului antiviral. • Supravegherea reacțiilor adverse și a complicațiilor.
Externarea	<ul style="list-style-type: none"> • Durata aflării în staționar poate fi 7-14 zile, în funcție de evoluția bolii, complicații și de eficacitatea tratamentului. 	<p>Extrasul obligatoriu va conține:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul precizat desfășurat; ✓ rezultatele investigațiilor și tratamentului efectuat; ✓ recomandări explicite pentru medicul de familie și pacient. <p>OBLIGATORIU:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aplicarea criteriilor de externare; • Elaborarea planului individual de supraveghere în funcție de evoluția bolii, conform planului tip de supraveghere; • Oferirea informației pentru pacient (Anexa 1)

C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ

C.1.1. Managementul de conduită al copiilor cu hepatita virală cronică B



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

Caseta 1. Perioadele evolutive

hepatita virală B

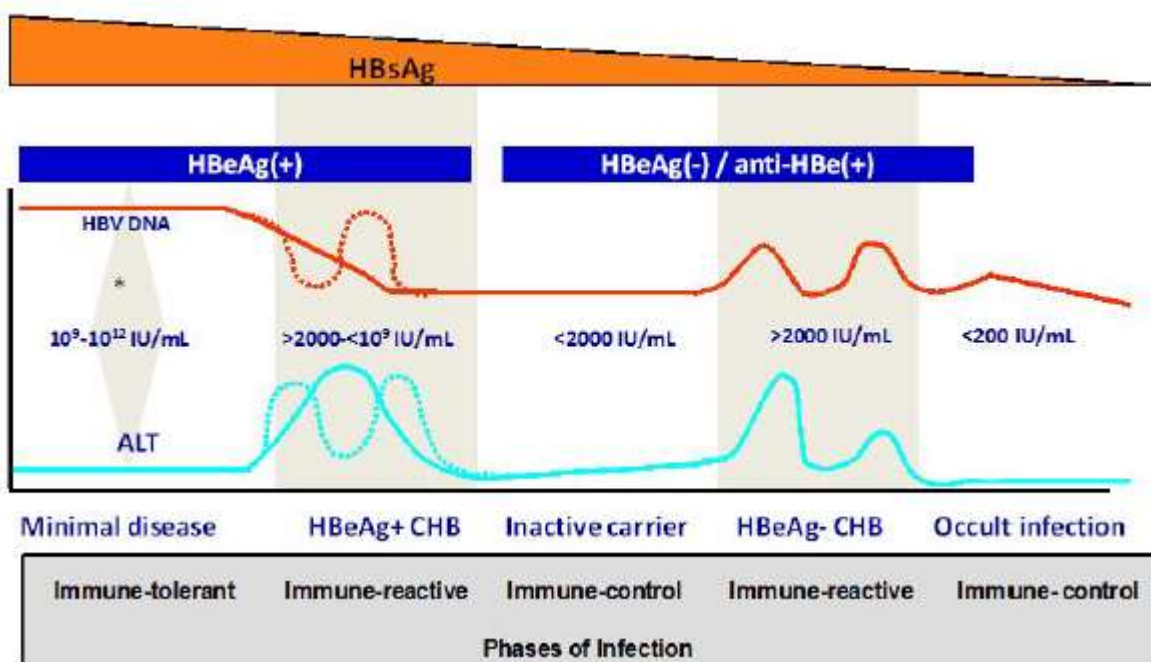
- *perioada de incubație* – 60 – 150 zile (în mediu – 90 zile).
- *acută* – de la forma asimptomatică la hepatita icterică, uneori, la hepatită fulminantă.
- *cronică* – de la o formă asimptomatică la ciroză și carcinom hepatocelular.

hepatita virală D

- *perioada de incubație în coinfecție*, variază între 3-7 săptămâni, iar *în suprainfecție* se micșorează la 3 săptămâni, deoarece virusul D se replică numai în prezența HBV.
- *faza preicterică* (3-7zile): apatie, moleșeală, oboseală, anorexie, greață, cefalee.
- *faza icterică*: icter, oboseală, greață, scaune de culoarea argilei, urină hiperchromă.

Tabelul 2. Fazele evolutive ale hepatitei cronice virale B

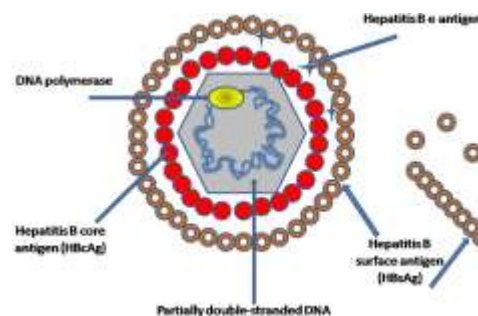
Faza	HBsAg	HBeAg	anti HBeAg	ALT	ADN HBV
Faza de toleranță imună	+	+	-	N	$\sim >2 \times 10^4$ $>2 \times 10^8$ IU/ml
Faza de clearance imun	+	+	-	N, ↑	$\sim >2 \times 10^4$ $>2 \times 10^8$ IU/ml
Faza inactivă	+	-	+	N	<200 IU/ml
Faza de reactivare	+	-	+	N, ↑	Nedetectabil $>2 \times 10^8$ IU/ml
Faza de infecție ocultă	-	-	+	N	Nedetectabil



C.2.2. Factorul etiologic și factorii de risc

Caseta 2. Factorul etiologic – Virusul hepatic HBV

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



Răspunsul imun al gazdei determină evoluția infecției cu HBV:

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

Caseta 3. Factorii de risc

- *Diversi, în dependență de modul de transmitere*
- **Transmiterea perinatală**
 - în ariile cu prevalență înaltă – Africa Sub-Sahariană;
 - riscul transmiterii de la mamă la copil este legat de rata replicării HBV la mamă, fiind o corelație directă între nivelurile ADN HBV și probabilitatea transmiterii;
 - în cazul în care mama se infectează în timpul gravidității este important termenul sarcinii: riscul este nul dacă infecția are loc în I trimestru de sarcină, dar crește mult în al II-lea și al III-lea trimestru (90% risc).
- **Transmiterea orizontală**
 - în ariile cu prevalență intermediară în special, în primii ani din copilărie;
 - HBV rezistă pe suprafețe cel puțin 7 zile, favorizând inocularea indirectă prin obiecte;
 - poate avea loc prin leziuni la nivelul tegumentelor, mucoaselor sau prin contact direct cu alți copii, dar și prin obiecte casnice contaminate (periuțele de dinți, jucării).
- **Transmiterea percutană**
- **Transmiterea parenterală**
 - manipulații medicale parenterale, tatuaje, manichiură, pedichiură, manipulări stomatologice, ginecologice.
 - cantitatea de material infectat, suficient pentru producerea infecției cu HBV, poate fi de 0,00004 ml. Volumul mediu de sânge inoculat în timpul unei înțepături cu acul este cca 0,0001 ml și poate conține 100 doze infecțioase de HBV.
- **Transmiterea sexuală**
 - în ariile cu prevalență scăzută, prin contact sexual neprotejat cu o persoană infectată cu HBV.
- **Infecții nosocomiale**
- **Transplantul de organe**
- **Receptivitatea** este generală.
- **Contagiozitatea** inițiază cu 2-8 săptămâni pînă la apariția manifestărilor clinice ale HBV acute, prezentînd un risc de infectare cu HBV pentru membrii familiei, partenerii sexuali.

C.2.3. Profilaxia

Caseta 4. Profilaxia

- Profilaxia primară – vaccinarea.
- Profilaxia secundară – excluderea factorilor de risc (vezi caseta 3).

Caseta 5. Vaccinarea

- **Obiectivele**
 - diminuarea incidenței HBV;
 - scăderea riscului și a incidenței hepatocarcinomului.
- **Indicațiile**, în funcție de endemicitatea zonei:
 - zonele cu endemicitate mică: grupurile de risc;
 - zonele cu endemicitate medie și mare: vaccinarea tuturor nou-născuților [OMS, 1991].

Vaccinul anti HBV

- 1963 – Blumberg în premieră a detectat primul component proteina virală al virusului hepatitei virale B - identificat în sângele unui aborigen australian, ulterior numit antigen australian descoperit primul vaccin;
- 1971 – Saul Krugman a izolat AgHBs inactiv prin căldură, demonstrând că este o particulă imunogenică și în același timp neinfecțioasă;
- 1980 – primele studii controlate privind eficiența și durata, tipul, doza, schema, calea de administrare și posibilitățile de reactivare a vaccinului antihepatitic B.

Preparatele de vaccin:

- **vaccinuri de generația I:**
 - vaccinul Hevac-B are ca adjuvant hidroxidul de aluminiu, conține antigene de înveliș;
 - vaccinul Hepatavax B este derivat din plasmă.
- **vaccinuri de generația II:** s-au obținut prin aplicarea biologiei moleculare și a tehnicilor de inginerie genetică – derivate fungice cu echivalență imunologică similară celor derivate plasmatiche:
 - GenHevac-B Pasteur (conține proteine antigenice S și pre-S; Pasteur-Merieux-Connaught);
 - Recombivax B;
 - Engerix B (Smith Kline-Beecham).
- *Prima vaccinarea se face în scheme diverse cu vaccinuri (SHANVAC - B, ENGERIX B, RECOMBIVAX HB, GENHEVAC B, 10 micrograme):*
 - nou-născuții: 24 ore, 2 - 4 - 6 luni;
 - mame HBs pozitive: 24 ore, 2 - 4 - 6 luni;
 - copiii cu deficit imun: 24 ore, 2 - 4 - 6 luni.
- *Imunoglobulinele specifice anti-HBV sunt eficiente în contaminări accidentale și nou născuților cu mame AgHBs pozitive în faza replicativă. Doza este 0,05-0,07 ml/kgc.*
- *Rapelurile se vor efectua în general după 5 ani de la schema vaccinală completă. Titrul protectiv este considerat un nivel al anticorpilor anti HBs > 10 UI/l. Dacă un control în cazul expunerii infectante descoperă un titru mai mic al anticorpilor se recomandă doză rapel.*

Mod de administrare și locul administrării

- intramuscular:
- nou-născuții și copiii < 3ani – fața antero-laterală a coapsei (2 cm în afara liniei mediale);
- copiii > 3 ani – regiunea deltoidă.
- la copiii cu diateze hemoragice se administrează subutanat; dacă s-a utilizat calea intramusculară se face hemostază locală prin compresie la locul administrării timp de 2 min.
- se poate administra simultan cu alte vaccinuri, doar în regiuni separate și fără mixare în aceeași seringă.
- Reacțiile secundare pot fi locale (simple) sau sistemice (rare).

Eficiența vaccinării împotriva hepatitei B

- dezvoltarea anticorpilor anti HBs, care sunt detectabili în 90-95% cazuri la 1 lună după o schema completă de vaccinare. În cazul în care nu există un răspuns la vaccin, alte 3 doze de vaccin ar trebui administrate și doza acestuia trebuie majorată.

Prevenția transmiterii verticale a VHB

- nou-născuții din mame AgHBs pozitive pot fi imunizați activ sau pasiv în primele 24 ore de la naștere, urmate ulterior de 3 doze.
- la mamele cu valori foarte mari ale viremiei >50 milioane UI/ml, se poate administra terapie antivirală cu inhibitori ai polimerazei HBV (European Association For The Study Of The Liver, 2008).

Tabelul 3. Dozele recomandate de vaccin hepatitic B, conform vârstei

Grup de vîrstă	Un singur antigen-vaccin		Vaccin combinat			
	Engerix-B		Pediatrix		Twinrix	
	Doza mcg	Volum ml	Doza mcg	Volum ml	Doza mcg	Volum ml
Copii <1 an	10	0.5	10	0.5	N/A	N/A
Copii 1 - 10 ani	10	0.5	10	0.5	N/A	N/A
Adolescenți 11 - 15 ani	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Adolescenți 15 - 19 ani	10	0.5	N/A	N/A	N/A	N/A
Adulți > 20 ani	20	1.0	N/A	N/A	20	1.0
Pacienți la hemodializă sau imunocompromiși (<20 ani)	10	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Pacienți la hemodializă sau imunocompromiși (>20 ani)	40	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A

După: *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, 2015*

C.2.4. Screening-ul

Caseta 6. Grupurile de risc, conform ESPGHAN, 2013

- **nou-născuții:**
 - cu virusul imunodeficienței umane;
 - mame cu HBV, HDV;
 - mamele consumatoare de droguri;
- **copii:**
 - cu valori crescute ale transaminazelor serice;
 - cărora li s-a efectuat transfuzie;
 - din orfelinate, copiii adoptați;
 - supuși hemodializei;
 - ce necesită terapie imunosupresivă;
 - cu transplant de organe;
- **adolescenții:**
 - consumatorii de droguri intravenoase;
 - care practică relații sexuale.

C.2.5. Conduita pacientului

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 7. Repere anamnestice

- factorii de risc (vezi caseta 3);

- manifestările clinice (vezi caseta 8).

C.2.5.2. Examenul clinic

Caseta 8. Manifestările clinice

- **Etapa prodromală:** febră, erupție cutanată, artralgie și artrită, diminuând, de obicei, o dată cu instalarea hepatitei acute.
- **Debutul** nespecific, în majoritatea cazurilor asimptomatic la:
 - sugari ($\approx 100\%$)
 - 1-5 ani – 80-95%
 - copii > 5 ani – 50-67%, iar în cazul de prezență a manifestărilor clinice acestea sunt *manifestări generale, digestive și extrahepatice*.
- **Sindromul astenovegetativ**
 - astenie intermitentă sau persistentă, cu atât mai accentuată cu cât activitatea procesului este mai severă;
 - labilitate emoțională, insomnie, scăderea capacității de concentrare, cefalee.
- **Manifestările digestive**
 - poftă de mâncare diminuată;
 - grețuri, mai rar vomă;
 - intoleranța alimentelor grase;
 - senzații de greutate și de plenitudine în epigastru;
 - **dureri surde în hipocoindrul drept**, senzații de greutate și compresiiune;
 - **icter**, prurit cutanat, xantelasmae, xantoame, modificare a culorii scaunului și a urinei, tegumente de culoare mai întunecată, uscate se remarcă în cadrul hepatitei cronice cu colestază.

Caseta 9. Manifestările extradigestive

- **Nefropatia/glomerulonefrita membranoproliferativă** – proteinurie, fără ameliorare clinică ulterior terapiei antivirale.
- **Manifestările cutanate** – erupții maculopapulare, exanteme, preponderent pe membrele inferioare, vitiligo, urticarie.
- **Manifestările pulmonare** – pneumonie atipică.
- **Manifestările neurologice** – neuropatie periferică.
- **Manifestările cardiovasculare** – miocardita, pericardita.
- **Manifestările hematologice** – anemie hemolitică, aplazie celulară parțială.
- **Manifestările articulare și neuromusculare** – artrita, poliartrita reumatoidă, polimiozita, mialgii, sindromul antifosfolipidic, sindromul Reyno.
- **Manifestările endocrine** – sindromul Shoegren, diabet zaharat, tiroidita autoimună.

Caseta 10. Examenul fizic

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

C.2.5.3 Investigații paraclinice

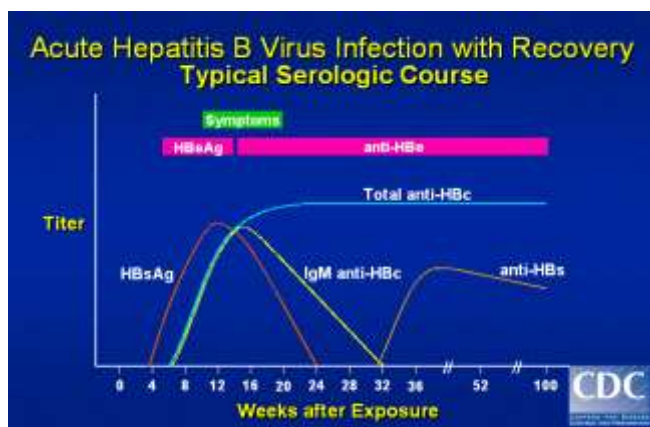
Diagnosticul hepatitei virale B:

- teste serologice
- teste moleculare
- examenul histologic

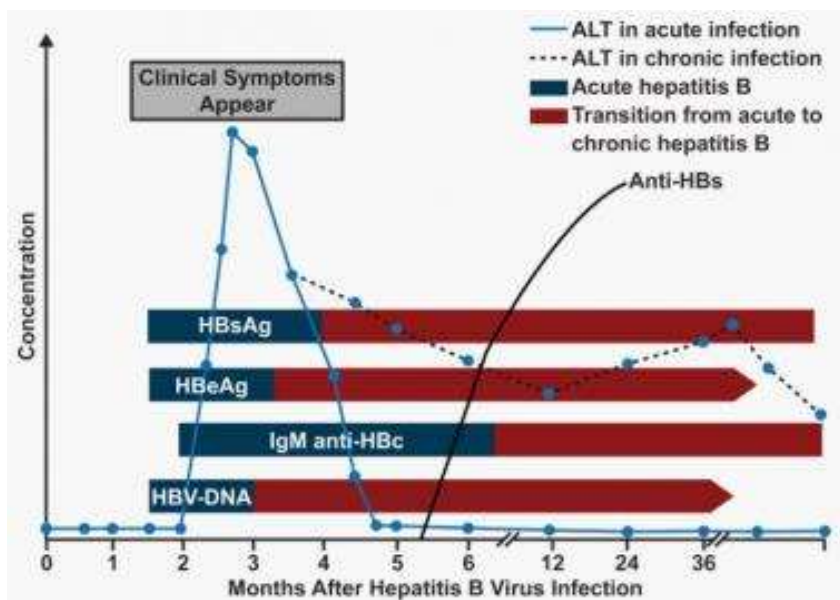
Tabelul 4. Markerii serologici pentru stabilirea fazei de infectare cu HBV.

Markerii serologici	HBsAg	anti-HBs	anti-HBc IgM	anti-HBc
Faza de infectare				
Susceptibil	–	–	–	–
Imunitate, în urma infectării	–	+	–	+
Imunitate, în urma vaccinării	–	+	–	–
Infecție acută	+	–	+	+
Infecție cronică	+	–	–	+
Interpretare variabilă:	–	–	–	+
1. infecție tratată (cel mai frecvent)				
2. fals-pozitiv anti-HBc, astfel susceptibil				
3. "nivel scăzut" infecție cronică				
4. rezolvarea infecție acute				

- **HbsAg** – antigen de suprafață, apare de la 4 săptămâni de la contactul cu virusul, scade în convalescență și dispare odată cu apariția anticorpilor antiHBs, iar în hepatita cronică persistă mai mult de 6 luni. Uneori poate persista în organism și după vindecare, situație numită de „*purtător sănătos (inactiv) de HBV*”.
- **anti-HBc** (anticorpul miezului) apare după HbsAg, persistă toată viața, nefiind un marker serologic pentru infecția acută și nu se dezvoltă la persoanele a căror imunitate la HBV provine de la vaccin.
- **anti-HBs** (anticorp de suprafață) prezența anti-HBs în urma infecției acute indică vindecarea și imunitatea la reinfectare. Anti-HBs poate fi dobândit și ca răspuns imun la vaccinul împotriva hepatitei B, sau transferat pasiv prin administrarea imunoglobulinei hepatitei B.
- **anti-HBc IgM** indică infecția recentă cu HBV, fiind detectabil la 4-6 luni după debutul bolii și este cel mai elocvent marker serologic al infecției acute. Un test negativ pentru IgM-anti-HBc asociat cu un test pozitiv pentru HBsAg identifică infecția cronică.
- **anti-HBc IgG** persistă, la cei la care infecția cronică cu HBV progresează
- **AgHBe** detectarea lui indică o replicare virală activă.
- **Anti HBe** nu este un marker de supraveghere de rutină. Răspunsul cu anti HBe este important pentru precizarea apariției seroconversiei, evaluării evoluției clinice și a terapiei antivirale. Apariția lui este asociată cu prognostic favorabil.



<http://www.cdc.gov/hepatitis/HBV/PDFs/SerologicChartv8.pdf>



În faza acută – nivelul transaminazelor poate ajunge la 1000-2000UI/L, cu predominarea ALT. Transaminazele se normalizează în decurs de 1-4 luni, iar un nivel ridicat al ALT mai mult de 6 luni indică evoluția spre hepatita cronică.

Markerii serologici pentru stabilirea fazei de infectare cu HDV

- **anti - HDV IgM** indică infecția recentă cu HDV.
- **anti - HDV IgG** anticorpii indică prezența infecției cu virusul delta.

Tabelul 2. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale (AM) primare, specializate de ambulator și spitalicească

Investigația	AM primară	AM de ambulator	AM spitalizată
Hemoleucograma	O	O	O
Sumarul urinei	O	O	O
Albumina		O	O
Proteina și fracțiile ei		O	O
Bilirubina	R	O	O
ALAT, ASAT	R	O	O
Fosfataza alcalină		O	O
Amilaza serică/urinară		O	O
GGTP		O	O
LDH		O	O
Colesterolul		O	O
Protrombina		O	O
Fibrinogen		O	O
Timpul de coagulare		O	O
Ureea		O	O
Creatinina		O	O
Glucoza		O	O
Fe seric, transferina, feritina		O	O
AgHBs		O	O
anti-HBs		O	O
anti-HBc IgM		O	O
anti HBc IgG		O	O
AgHBe		O	O
antiHBe		O	O

<i>ADN HBV cantitativ - PCR real time*</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>anti HDV IgM</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>anti HDV IgG</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>ARN HDV cantitativ- PCR real time</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>anti HCV IgM, anti HCV IgG</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>ARN HCV cantitativ - PCR real time</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>FibroTest</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>FibroScan (elastografia tranzitorie)</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>Examen histologic</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>anti HAV</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>HIV ag/ab</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>anti HVS tip 1,2 IgM, IgG</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>CMV IgM, CMV Ig G</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>anti EBV - VCA IgM</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>anti EBV - VCA IgG</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>anti EBV - EA IgG</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>anti EBV - EBNA IgG</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>ANA, AMA, anti-SMA, anti-LKM, etc.</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>anti-tireoglobulină, antiperoxidază</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>Crioglobuline</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>Alfa-fetoproteină</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>Ceruloplasmina, Cu seric și urinar</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>T și B limfocite, IgA, IgM, IgG,</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>CIC</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>PCR</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>FR, ASL-O</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>Grupa sanguină , Rh</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>Examenul ecografic</i>		<i>R</i>	<i>O</i>
<i>USG Doppler a sistemului portal</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>Scintigrama hepatosplenică cu izotopii Tc99</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>TC, RMN</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>FEGDS</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>ECG</i>		<i>R</i>	<i>R</i>
<i>Radiografia toracică</i>		<i>R</i>	<i>R</i>

Legendă: O – obligatoriu; R – recomandabil

*Datorită introducerii standardelor internaționale de cuantificare a ADN HBV stabilite de OMS se recomandă raportarea rezultatelor în Unități Internaționale și NU ÎN COPII !!

1UI/ml= 5-6 copii/ml

Exemple:

10 000 copii/ml = 2000 UI/ml 100 000 copii/ml = 20 000 U/ml 1 milion copii/ml = 200 000 UI/ml

- Viremie **mică** = 100- 100.000 UI/ml
- Viremie **medie** = 100.000 – 10.000.000 UI/ml
- Viremie **mare** = 10.000.000 – 100.000.000 UI/ml
- Viremie **foarte mare** = peste 1.000.000.000 UI/ml

C.2.5.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 11. Diagnosticul diferențial

- hepatita virală A, C, hepatita toxică, hepatita autoimună, boala Wilson, ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primară, deficit de alfa-1 antitripsină, hemocromatoza, afectarea parazitară a ficatului, tumoare sau metastaze hepatice.

C.2.6. Tratamentul medicamentos

Caseta 12. Durata terapiei antivirale

- Durata terapiei standard în hepatita virală B este 24 săptămâni:
 - ADN HBV cantitativ negativ la 12 săpt. (răspunsul virusologic susținut) presupune stoparea terapiei la 24 săptămâni.
 - ADN HBV cantitativ pozitiv la 12-24 săpt. presupune continuarea terapiei la 48 săptămâni.
- Notă:
 - ALT normal, HBeAg pozitiv, ADN HBV >20000 UI/ml și ALT normal, HBeAg negativ, ADN HBV <2000 UI/ml copilul se supraveghează.
 - ALT valori crescute și HBeAg pozitiv, ADN HBV >2000 UI/ml și HBeAg negativ, ADN HBV >20000 UI/ml, copilul necesită tratament antiviral conform indicațiilor.

Tabelul 6. Preparatele medicamentoase

Medicament	Vârsta	Doza	Durata	Avantaje	Dezavantaje
PEG IFN α - 2 β (PEGIntron)	> 3 ani	60 μ g/m ² s/c săpt. subcutan	1 an	– administrare 1 dată/săptămână	– reacții adverse – administrare parenterală
IFN α (Intron A)	\geq 12 luni	5-10 M units/m ² s/c, 3 ori în săptămână	6 luni	– aprobat pentru copii – nu provoacă rezistență – terapie de scurtă durată	– reacții adverse – administrare parenterală – contraindicat în ciroza decompensată sau transplant
PEG IFN α - 2 α (Pegasis)	> 2 ani	180 μ g/săpt.	6 luni	– lipsa rezistenței – administrare 1 dată/săptămână – terapie de scurtă durată	– reacții adverse – administrare parenterală – contraindicat în ciroza decompensată sau transplant – rata de rezistență înaltă
PEG IFN β (Plegridy)	> 2 ani	1,5 mcg/kgc/ săpt. subcutan	6 luni	– aprobat pentru copii – nu provoacă rezistență – terapie de scurtă durată	– reacții adverse – administrare parenterală

Analogi nucleozidici și nucleotidici (în lipsa coinfectiei VHD)

Tenofovir	\geq 12 ani	300 mg, per os, 1 priză/zi	\geq 1 an	– rata de răspuns ridicată – lipsa rezistenței – reacții adverse minime – administrare per os	– nu este aprobat pentru copii < 12 ani – reduce densitatea minerală la copii
Ribavirina	> 3 ani	15 mg/kgc/zi	6-12 luni	– rata de răspuns ridicată – lipsa rezistenței – reacții adverse minime	– reacții adverse

				– administrare <i>per os</i>	
Entecavir	≥16 ani + faza III (2-17 ani)	0,5 mg, <i>per os</i> , 1 priză/zi (1 mg/zi, în rezistență la lamivudină)	≥1 an (+ 6 luni după HBeAg seroconversie)	– rata de rezistență redusă – administrare <i>per os</i>	– nu este aprobat pentru copii < 16 ani
Adefovir	<12 ani	10 mg, <i>per os</i> , 1 priză/zi	≥1 an (+ 6 luni după HBeAg seroconversie)	– administrare <i>per os</i> – parțial efectiv în rezistență la lamivudină	– nu este aprobat pentru copii < 12 ani – rata de rezistență înaltă (în creștere pe durata terapiei)
Lamivudina	≥ 3 ani	3 mg/kgc, <i>per os</i> , 1 priză/zi (max 100 mg/zi)	≥ 1 an	– reacții adverse minime – administrare <i>per os</i> – se permite în al 3-lea trimestru de sarcină	– rata de rezistență înaltă (în creștere pe durata terapiei)

Hepatoprotectoare: Silimarina (5 mg/kgc/zi, 2-3 prize) [OMS, 2015].

Imunomodulator autohton, caps. Pacoverinum (copii 1-12 ani: 1 caps./zi, copii >12 ani: 1 caps., 2 prize, 6 luni).

Contraindicații la terapia antivirală – vezi PCN „Hepatita cronică virală C la copil”.

Caseta 13. Criteriile de spitalizare și externare	
Criteriile de spitalizare	Criteriile de externare
<ul style="list-style-type: none"> inițierea terapiei antivirale; prezența complicațiilor. 	<ul style="list-style-type: none"> ameliorarea stării generale; normalizarea indicilor de laborator.

C.2.7. Complicațiile

Caseta 14. Complicațiile
<ul style="list-style-type: none"> hepatice: hepatită fulminantă (rar), ciroză, hipertensiune portală, insuficiență hepatică, carcinom hepatocelular; extrahepatice: porfiriea cutanată, sindromul Sjögren, ulcer cornean Mooren, crioglobulinemia tip II, glomerulonefrita membranoproliferativă, limfom non-Hodgkin.

C.2.8. Supravegherea

Tabelul 7. Monitorizarea pe parcursul terapiei antivirale, conform NASPGHAN, 2012

Indicator	Săptămîna					
	0	4	12	24	la 4-8 săpt.	48
				ST		ST
Medicul de familie**	+	+	+	-	+	+
Hemoleucograma +trombocite	+	+	+	+	+	+
Teste biochimice*	+	+	+	+	+	+
Urina HCG (fete>13 ani)	-	-	-	-	-	-
TSH, T4	-	-	+	+	-	-
Timpului de protrombină	+	-	-	-	-	-
Sumar de urină	+	-	-	-	-	-
ADN HBV	+	+	+	+	-	+
Ag HBe, anti HBe	-	-	+	+	-	-
Ag HBs, anti HBs	-	-	+	+	-	-
IMSP IMC (DCSI)***	-	+	+	+	-	+

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

** Medicul de familie - săptămânal

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

Tabelul 8. Monitorizarea post-terapie antivirală, la copii pînă la 18 ani

	2 ori/an	1 dată/an
Medicul de familie	+	-
Teste biochimice	+	-
Ag HBe, anti HBe	+	+
Ag HBs, anti HBs	+	+
Timpului de protrombină	+	-
Examenul ecografic	-	+
ADN HBV	-	+
Medicul specialist	-	+

Caseta 15. Pronosticul

- a 9-a cauză de deces pe glob;
- 1 mln decese/anual de infecție cronică cu HBV și a complicațiilor sale: ciroza sau carcinom hepatocelular.

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	Personal:
	<ul style="list-style-type: none"> • medic de familie certificat; • asistenta medicală; • laborant
	Dispozitive medicale:
	<ul style="list-style-type: none"> • cântar pentru sugari; • cântar pentru copii mari; • taliometru; • panglica-centimetru; • tonometru; • fonendoscop; • oftalmoscop.
	Examinari paraclinice:
	<ul style="list-style-type: none"> • hemoleucograma, sumarul urinei; • bilirubina, ALAT, ASAT. • marcherilor serologici pentru virusul hepatitei virale B, D (HbsAg, anti HBc, anti HDV IgM, anti HDV IgG).
	Medicamente:
	<ul style="list-style-type: none"> • IFN-α, PEG IFNα, PEG IFN β, Tenofovir, Entecavir, Lamivudina

D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic hepatolog pediatru; • medic pediatru; • medic de laborator; • medic imagist; • medic morfopatolog; • medic funcționalist; • asistente medicale; • acces la consultațiile calificate: infecționist pediatru, neurolog, cardiolog, nefrolog, reumatolog.
	<p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cântar pentru sugari; • cântar pentru copii mari; • panglica-centimetru; • fonendoscop; • electrocardiograf; • ultrasonograf.
	<p>Examinari paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hemoleucograma, sumarul urinei; • albumina, proteina totală și fracțiile, bilirubina și fracțiile, ASAT, ALAT, • markerilor serologici pentru virusul hepatitei virale B, D (HbsAg, anti-HBc IgM, anti HBc IgG, AgHBe, antiHBe , anti HDV IgM, anti HDV IgG).
	<p>Medicamente</p> <ul style="list-style-type: none"> • IFN-α , PEG IFNα , PEG IFN β, Tenofovir , Entecavir, Lamivudina.
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic gastroenterolog pediatru; • medic pediatru; • medic de laborator; • medic imagist; • medic funcționalist; • asistente medicale; • acces la consultațiile calificate: infecționist pediatru, neurolog, cardiolog, nefrolog.
	<p>Dispozitive medicale:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cântar pentru sugari; • cântar pentru copii mari; • panglica-centimetru; • fonendoscop; • tomograf computerizat; • rezonanța magnetică nucleară.
	<p>Examinari paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hemoleucograma, sumarul urinei; • albumina, proteina totală și fracțiile, bilirubina și fracțiile, ASAT, ALAT, • markerilor serologici pentru virusul hepatitei virale B, D (HbsAg, anti HBc IgM, anti HBc IgG, AgHBe, antiHBe , anti HDV IgM, anti HDV IgG, ADN HBV cantitativ, ARN HDV cantitativ - PCR real time). • cabinet de diagnostic funcțional; • laborator radioizotopic; • laborator imunologic; • laborator bacteriologic;

	<ul style="list-style-type: none"> serviciul morfologic cu citologie.
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> IFNα, PEG IFNα, PEG IFN β, Tenofovir, Entecavir, Lamivudina.

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Indicatorul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărătorul	Numitorul
1.	Depistarea precoce a pacienților cu hepatită virală cronică B, D	Pondereea pacienților cu diagnosticul stabilit hepatită virală cronică B, D în prima lună de la apariția semnelor clinice	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de hepatită virală cronică B, D în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de hepatită virală cronică B, D, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
2.	Ameliorarea examinării pacienților cu hepatită virală cronică B, D	Pondereea pacienților cu diagnosticul de hepatită virală cronică B, D, cărora li sa efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Hepatita virală cronică B, D”	Numărul pacienților cu diagnosticul de hepatită virală cronică B, D, cărora li sa efectuat examenul clinic, paraclinic și tratamentul obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Hepatita virală cronică B, D”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de hepatită virală cronică B, D, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
3.	Ameliorarea calității tratamentului pacienților cu hepatită virală cronică B, D	Pondereea pacienților cu diagnosticul de hepatită virală cronică B, D care au beneficiat de tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Hepatita virală cronică B, D”	Numărul pacienților cu diagnosticul de hepatită virală cronică B, D, care au beneficiat de tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Hepatita virală cronică B, D”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de hepatită virală cronică B, D, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.

BIBLIOGRAFIE

- Mihu I., Tighineanu O. Maladiile digestive la copii. 2013. 500 p.
- Spînu C., Holban T., Guriev V., Spînu I. Hepatitele virale și HIV. 2013.
- Hepatitele virale acute și cronice. 2014. V. Pîntea.
- Transmiterea materno - fetală a infecției HIV și tratament profilactic. 2010. V.Pîntea, Constantin Spînu, Lucia Luca.
- Maureen M. Jonas et al. Antiviral therapy in management of chronic hepatitis B viral infection in children: A systematic review and meta-analysis. American Association for the Study of Liver Diseases AASLD. 10.1002/hep.282781, 3 November 2015.
- Carla S Coffin MD MSc, FRCPC, Scott K Fung MD FRCPC, Mang M Ma MD FRCPC. Management of chronic hepatitis B: Canadian Association for the Study of the Liver consensus guidelines. Can J Gastroenterol Vol 26 No 12 December 2012.

7. Clinical Practice Guidelines. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines Consensus of an expert panel on behalf of the European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal of Hepatology 2013 vol. 59 j 814–829.
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Surveillance report. Hepatitis B surveillance in Europe, 2013.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. TECHNICAL REPORT. Surveillance and prevention of hepatitis B and C in Europe. 2010.
10. European Association for the Study of the Liver EASL.
11. Maureen M. Jonas. Treatment of Children With Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: Patient Selection and Therapeutic Options. Meeting report. Hepatology, 2010.
12. World Gastroenterology Organisation Global Guideline. Hepatitis B. Version 2.0, February 2015
13. World Health Organization 2015. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis b infection. March 2015.

Anexa 1. Ghidul pacientului cu hepatită virală B, D

Ce este ficatul?

Ficatul este un organ parenchimos, situat în etajul supramezocolic, în loja hepatică, subdiaframic și toraco-abdominal. Este cel mai voluminos și greu organ, constituind 1/20 sau 4,38% din greutatea corporală la nou-născut și o greutate de 120-150g, la 2 ani o dublează, la 3 ani o triplează, iar la pubertate ajunge de 10 ori greutatea de la naștere.

La copilul de 6 luni, marginea ficatului se localizează cu 2-3cm, sub rebordul costal, pe linia mediană, de la 6 luni până la 2 ani cu 1,5 cm, de la 3 la 7 ani cu 1,2 cm

Definiția

Hepatita virală acută B – afecțiune hepatică inflamatoare, determinată de virusul hepatic B, cu AgHBs și anti-HBc IgM pozitive sau ADN-HBV pozitiv.

Hepatita virală cronică B – afecțiune hepatică inflamatoare, determinată de virusul hepatic B, cu markerii serologici și moleculari în 2 probe, cu interval de 6 luni, în ultimele 12 luni.

Hepatita virală cronică D este o infecție acută sau cronică a ficatului, la persoanele AgHBs pozitive fie sub forma unei coinfecții acute, fie sub forma unei suprainfecții la pacienții cu hepatită B cronică

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

Factorii de risc

- **Transmiterea perinatală**
- **Transmiterea percutană** reprezintă calea majoră de infecție, prin:
 - *transmiterea nozocomială*, prin transfuzii, injecții cu imunoglobuline, erori de sterilizare a echipamentului medico-chirurgical, reutilizarea seringilor și acelor, contaminarea soluțiilor perfuzabile, pacienți hemodializați, imunosupresați, transplantul;
 - *tatuajele și tehnicile de perforare a tegumentelor*;
 - *inocularea accidentală cu sânge infectat*;
 - *administrează intravenoasă a drogurilor*.

Perioada de incubație a hepatitei virale B este de 60 – 150 zile (în mediu – 90 zile), iar a hepatitei virale D, în coinfecție, variază între 3-7 săptămâni, iar în suprainfecție se micșorează la 3 săptămâni, deoarece virusul D se replică mai ușor în prezența HVB.

Manifestările clinice debutează nespecific, în majoritatea cazurilor asimptomatic (sugari ≈ 100%, copii de 1-5 ani – 80-95% și copii > 5 ani – 50-67%), iar în cazul de prezență a manifestărilor clinice acestea sunt manifestări generale, ca oboseală, labilitate emoțională, insomnie, scăderea capacității de concentrare, cefalee. Manifestările digestive includ poftă de mâncare diminuată, grețuri, mai rar vomă; intoleranța alimentelor grase; senzații de greutate și de plenitudine în epigastru; dureri

surde în hipocondrul drept, senzații de greutate și compresiune; **icter**, prurit cutanat, xantelasme, xantoame, modificare a culorii scaunului și a urinei, tegumente de culoare mai întunecată, uscate.

Cum stabilim diagnosticul?

Diagnosticul hepatitei virale B, D este bazat pe câteva teste de laborator, acestea fiind **teste serologice**: HBsAg, anti HBs, anti-HBc IgM, anti-HBc IgG, **teste moleculare**: PCR ADN HBV și PCR ADN HBV calitativ și cantitativ.

Examen histologic este recomandabil, în cazul în care pacientul dorește sau medicul necesită informații cu privire la stadiul fibrozei în scopuri de prognostic sau pentru decizia terapeutică

Cum poate fi tratată hepatita cronică virală B, D?

Terapia antivirală la copii include unul din preparatele medicamentoase: PEG IFN α - 2 β (PEGIntron), IFN α , (Intron A) PEG IFN α , (Pegasis) PEG IFN β , Tenofovir, Entecavir, Lamivudina, Adefovir.

Fiecare dintre noi este responsabil de viitorul copiilor noștri, atunci să-i ajutăm împreună să aibă un viitor sănătos și luminos.

Succese!!