



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

Hepatita virală cronică C la copil

protocol clinic național

PCN -245

Chișinău 2015

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.1037 din 31.12.2015 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Hepatita virală cronică C 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	5
A.3. Utilizatorii	5
A.4. Scopurile protocolului	5
A.5. Data elaborării protocolului	5
A.6. Data reviziei următoare	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor ce au participat la elaborarea protocolului	5
Protocolul a fost discutat aprobat si contrasemnat	5
A.8. Definițiile folosite în document	6
A.9. Informație epidemiologică	6
B. PARTEA GENERALĂ	9
B.1. Nivel de asistență medicală primară	9
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator	9
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească	10
C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ	12
C 1.1. Managementul de conduită a copiilor cu hepatită virală C, genotipul 1, 4	12
C 1.2. Managementul de conduită a copiilor cu hepatită virală C, genotipul 2 și 3	13
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	14
C.2.1. Clasificarea	14
C.2.2. Factorul etiologic și factorii de risc	14
C.2.3. Profilaxia	14
C.2.4. Screening-ul	14
C.2.5. Conduita pacientului	15
C.2.5.1. Anamneza	15
C.2.5.2. Examenul clinic	15
C.2.5.3 Investigații paraclinice.....	15
C.2.5.4. Diagnosticul diferențial	18
C.2.6. Complicațiile	21
C.2.7. 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	22
D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească.....	23
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	23
BIBLIOGRAFIE	24
ANEXA 1. GHIDUL PACIENTULUI CU HEPATITĂ VIRALĂ CRONICĂ C	25

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ADN	<i>Acid dezoxiribonucleic</i>
AgHBs	<i>Antigen de suprafață al virusului hepatitei B</i>
ALT	<i>Alanin aminotransferazei</i>
ANA	<i>Anticorpi antinucleari</i>
anti HCV	<i>Antigen hepatita C</i>
APRI	<i>Indicele raportului aspartataminotransferază/trombocite</i>
ARN	<i>Acid ribonucleic</i>
AST	<i>Aspartat aminotransferaza</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>
ETVR	<i>Răspuns viral la sfârșitul tratamentului</i>
EVR	<i>Răspuns virusologic precoce</i>
FEGDS	<i>Fibroesofagogastroduodenoscopia</i>
HCC	<i>Carcinom hepatocelular (hepatocellular carcinoma)</i>
HCV	<i>Hepatita virală C</i>
HIV	<i>Virusul imunodeficienței umane</i>
NASPGHAN	<i>North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
NR	<i>Lipsa răspunsului</i>
OMS	<i>Organizația Mondială a Sănătății</i>
PEG	<i>Pegintron</i>
R	<i>Recădere</i>
RBV	<i>Ribavirină</i>
RMN	<i>Rezonanța magnetică nucleară</i>
RVP	<i>Răspuns virusologic precoce</i>
RVR	<i>Răspuns virusologic rapid</i>
SVR	<i>Răspuns viral 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>

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 C 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 INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnostic:

1. Hepatită virală cronică C.

A.2. Codul bolii:

B18.2 – Hepatita virală cronică C

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 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 HCV.
2. Diagnosticul precoce al hepatitei virale cronice C la copii.
3. Asigurarea cu examinări și conduită terapeutică eficientă (terapie antivirală).
4. Reducerea complicațiilor la copii cu hepatita virală cronică C.





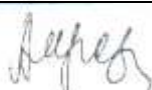
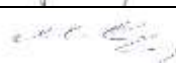

A.5. Data elaborării protocolului: 2016

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. Centrul Național de Sănătate Publică
Dr. Tighineanu Olga	Secția gastroenterologie și hepatologie. IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:

Denumirea institutiei	Persoana responsabila – semnatura
Societatea Științifico-Practică a Pediatriilor 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 C – afecțiune hepatică inflamatoare, determinată de virusul hepatic C, în care în ultimele 12 luni (2 probe, cu interval de 6 luni) anti HCV negativ și ARN HCV pozitiv.

Hepatita virală cronică C – afecțiune hepatică inflamatoare, determinată de virusul hepatic C, în care în ultimele 12 luni (2 probe, cu interval de 6 luni) anti HCV pozitiv și ARN HCV pozitiv.

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, printre populația adultă, iar printre populația pediatrică se evidențiază o stabilitate a indicatorilor epidemiologici (Figurele 1, 2).

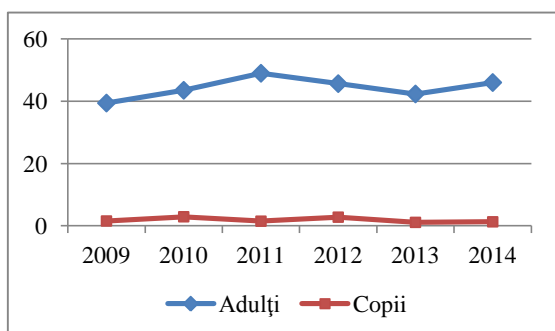


Fig. 1. Incidența hepatitei virale cronice C

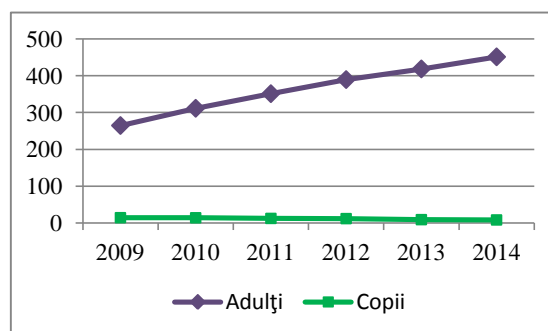


Fig. 2. Prevalența hepatitei virale cronice C

- **Prevalența generală:**

- prevalența infecției cu HCV este subestimată, datorită formelor asimptomatice, numită „ucigașul tăcut”;
- 180 mln persoane [NASPGHAN, 2012];
- 185 mln [OMS, 2014] dintre care 350 000 decese/anual, ce constituie cca 3% din populația mondială.

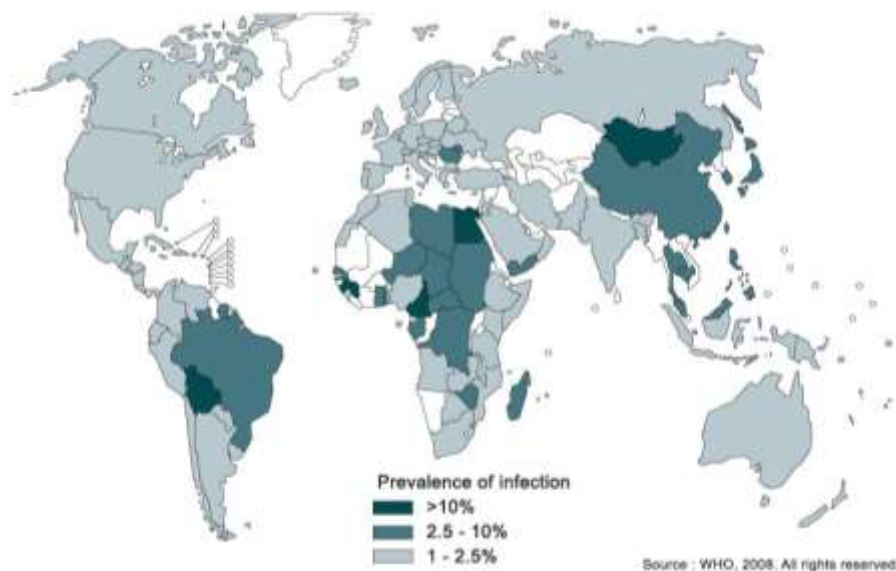
Tabelul 1. Prevalența hepatitei virale C

Regiunea	%	mln	Regiunea	%	mln
Asia Pacifică	1.4	>2.4	America Latină Centrală	1.6	>3.4
Asia Centrală	3.8	>2.9	America Latină de Sud	1.6	>0.9
Asia de Est	3.7	>50	America Latină tropicală	1.2	>2.3
Asia de Sud	3.4	>50	Africa de Nord / Orientul Mijlociu	3.6	>15
Asia de Sud - Est	2.0	>11	America de Nord	1.3	>4.4
Australia	2.7	>0.6	Oceania	2.6	>0.2
Caraibe	2.1	>0.7	Africa sub-sahariană Centrală	2.3	>1.9
Europa Centrală	2.4	>2.9	Africa sub-sahariană de Est	2.0	>6.1
Europa de Est	2.9	>6.2	Africa sub-sahariană de Sud	2.1	>1.4
Europa de Vest	2.4	>10	Africa sub-sahariană de Vest	2.8	>8.4
America Latină	2.0	>1.0			

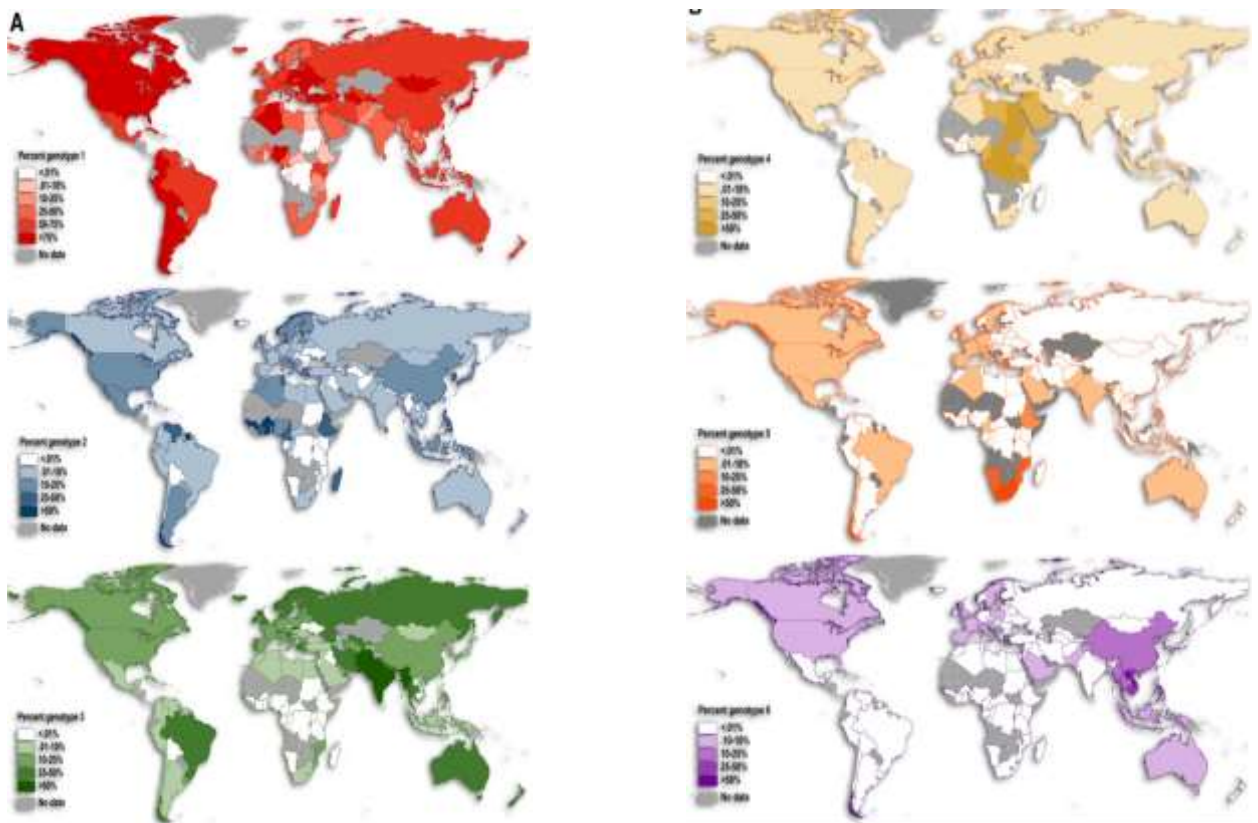
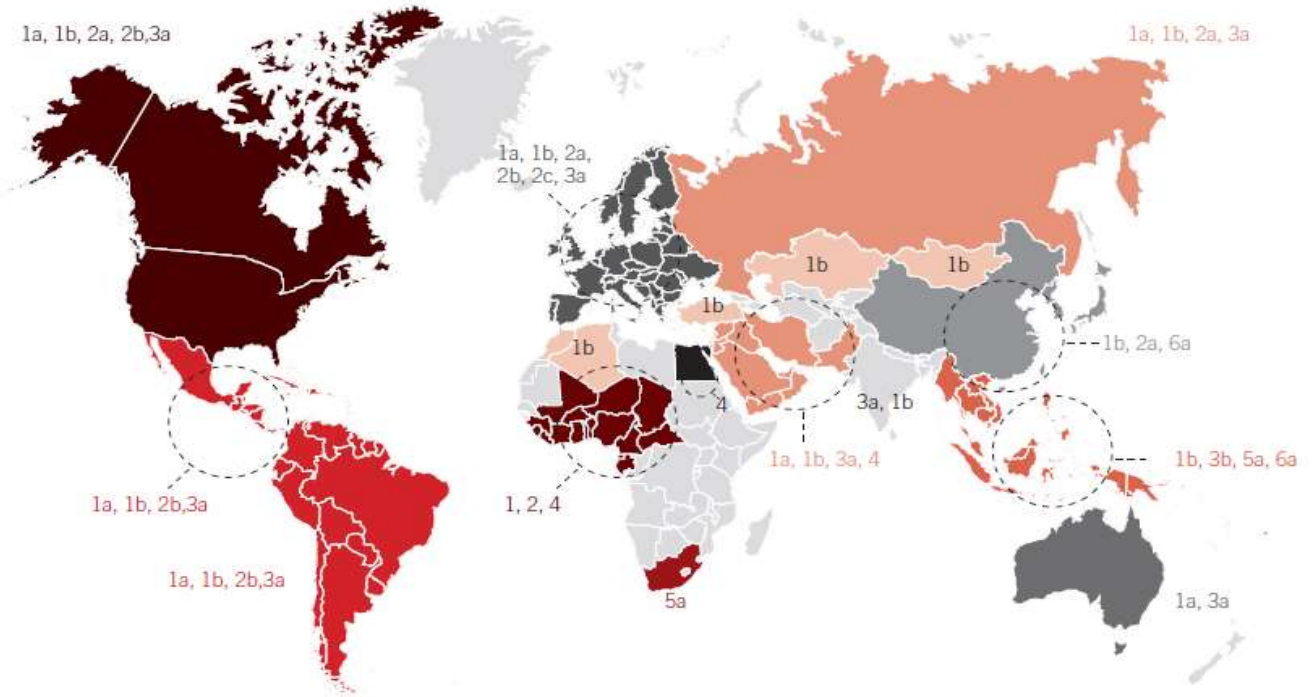
Source: Adapted from Mohd Hanafiah et al., 2013

- 32,512 cazuri – 2013, cu o rată de 9,9 la 100.000 locuitori, în 26 de state membre ale UE [European Centre for Disease Prevention and Control, Hepatitis C surveillance in Europe 2013], dintre care au fost raportate ca:
 - acută – 608 cazuri (1,9%)
 - cronică – 5736 (17,6%)

- neprecizată – 23 230 (71,5%)
 - neclasificată – 2938 cazuri (9,0%);
 - lacunele în stabilirea diagnosticului sunt motivate de un sistem de noțiuni defectuos, la nivel internațional.
- **Incidența la adulți:**
 - 8,7 la 100 000 locuitori – Uniunea Europeană [*European Centre for Disease Prevention and Control, 2013*].
 - **Prevalența la femeilor gravide** (anti HCV și ARN HCV pozitiv în timpul sarcinii)
 - 0,75% (0,49% -1,7%) [*NASPGHAN, 2012*].
 - **Prevalența pediatrică:**
 - 6 - 11 ani: 0,2%;
 - 12 - 19 ani: 0,4% [*Hepatitis C Viral Infection in Children Douglas Mogul, M.D., M.P.H. and Kathleen B. Schwarz, M.D. Clinical Liver Disease, Vol. 1, No. 3, June 2012*].
 - **Repartiția geografică la adulți:**
 - *cu prevalență foarte joasă* (0,01-0,1%): Marea Britanie, țările Scandinave;
 - *cu prevalență joasă* (0,2-1%): Marea Britanie, țările din vestul Europei, America de Nord, Australia, unele țări din America Centrală și de Sud, Republica Sud-Africană;
 - *cu prevalență intermediară* (1,1-5%): țările din estul Europei, Republica Moldova, bazinul mediteranean, Orientul Mijlociu, India, China, Brazilia, unele țări din Africa și din Asia;
 - *cu prevalență înaltă* (>5%): Libia (>7%), Egiptul (20%), Taiwan, Asia de sud-est, țări din Africa Subsahariană, Egipt (studii diferite indică valori de 17-26%).



- **Repartiția populațională la adulți:**
 - 80-90% la hemofilici
 - 49-80% la consumatorii de droguri i/v
 - 30% la dializați
 - 3-22% pacienții cu boli sexual transmisibile
 - 2-6% personalul sanitar
 - 0,01-0,7% donatorii de sânge din Europa
- După: Miriam J. Alter. *Epidemiology of Hepatitis C Infection, World J of Gastroenterol 2007; 13(17): 2436-2441.*
- **Repartiția genotipică** – sunt cunoscute 6 genotipuri, notate de la „a” la „j”, cu distribuție geografică distinctă:
 - genotip 1 (subtipuri a, b)
 - genotip 2 (subtipuri a, b, c, d)
 - genotip 3 (subtipuri a, b, c, d, e, f)
 - genotip 4 (subtipuri a, b, c, d, e, f, g, h, i, j)
 - genotip 5 (subtipul a)
 - genotip 6 (subtipul a)



<http://www.ip-watch.org/weblog/wp-content/uploads/2014/04/WHO-Hepatitis-C-Guidelines-.pdf>

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> • Metode de profilaxie primară specifică la moment nu se întreprind. 	<ul style="list-style-type: none"> • Măsuri de profilaxie primară specifică nu se întreprind.
1.2. Profilaxia secundară	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuarea incidenței hepatitei virale cronice C. 	<ul style="list-style-type: none"> • Preîntâmpinarea 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 C (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 C 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. 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea strategiei de tratament în funcție de genotip. • Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor.
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 (măsuri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
1. Profilaxia		

1.4. Profilaxia primară (C.2.3)	<ul style="list-style-type: none"> • Metode de profilaxie primară la moment nu se întreprind. 	<ul style="list-style-type: none"> • Măsuri de profilaxie primară specifică nu se întreprind.
1.5. Profilaxia secundară	<ul style="list-style-type: none"> • Diminuarea incidenței hepatitei cronice virale C. 	<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 C (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); • Markerii serologici HCV (anti HCV IgM, anti HCV IgG, test RIBA HCV imunoblot). 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza și evaluarea factorilor de risc. • Examenul clinic. • Diagnosticul diferențial. • Investigații paraclinice obligatorii; • Markerii specifici HCV. <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"> • Toți pacienții cu suspecție la hepatită virală cronică C vor fi îndreptați la hepatolog/gastroenterolog pediatru, infecționist.
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)	<ul style="list-style-type: none"> • Respectarea regimului igieno-dietetic 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"> • Eadicarea viremiei și ameliorarea calității vieții. 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea strategiei de tratament în funcție de genotip. • Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor.
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.

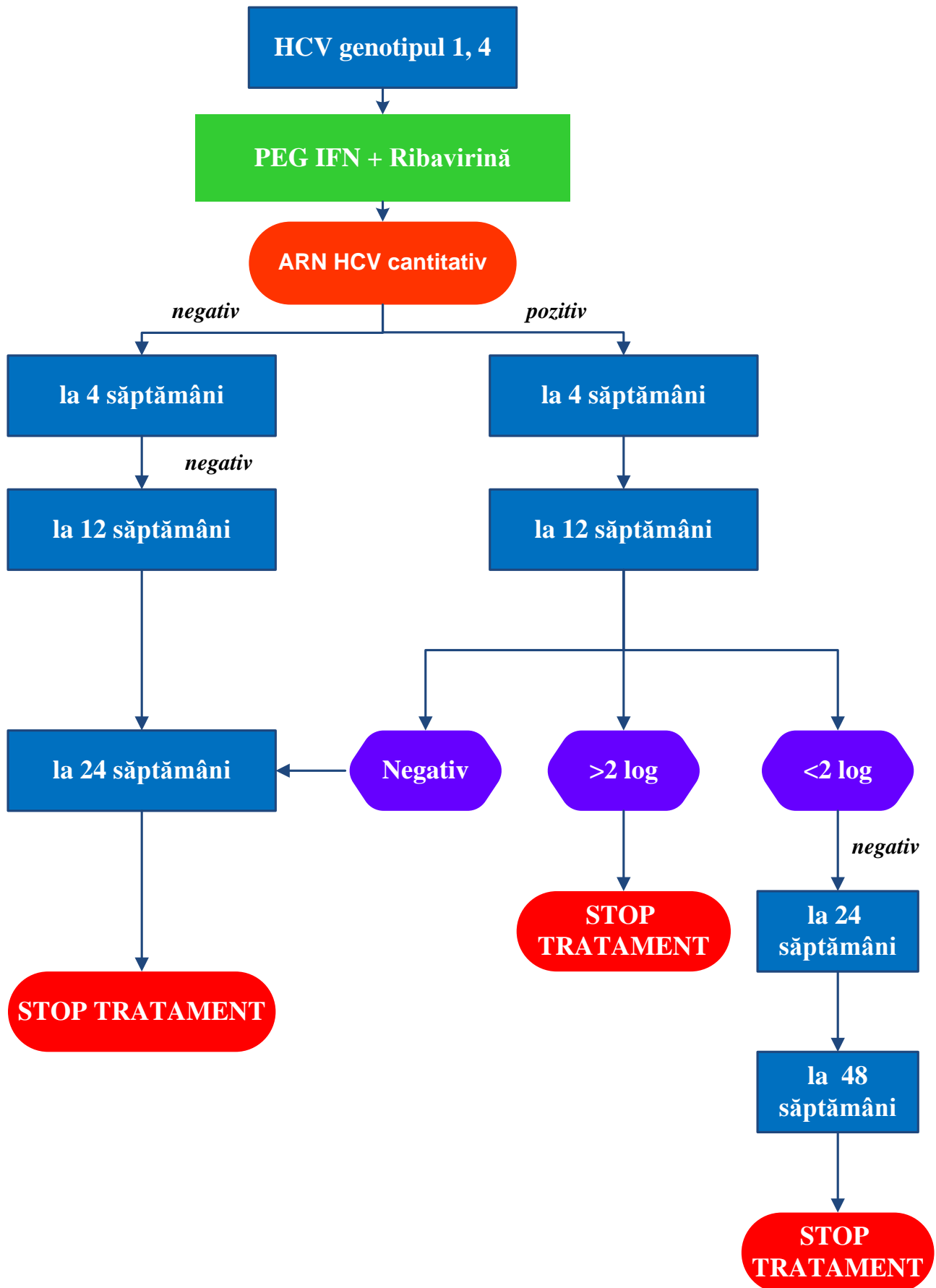
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească

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"> • Criteriile de spitalizare.
2. Diagnosticul		

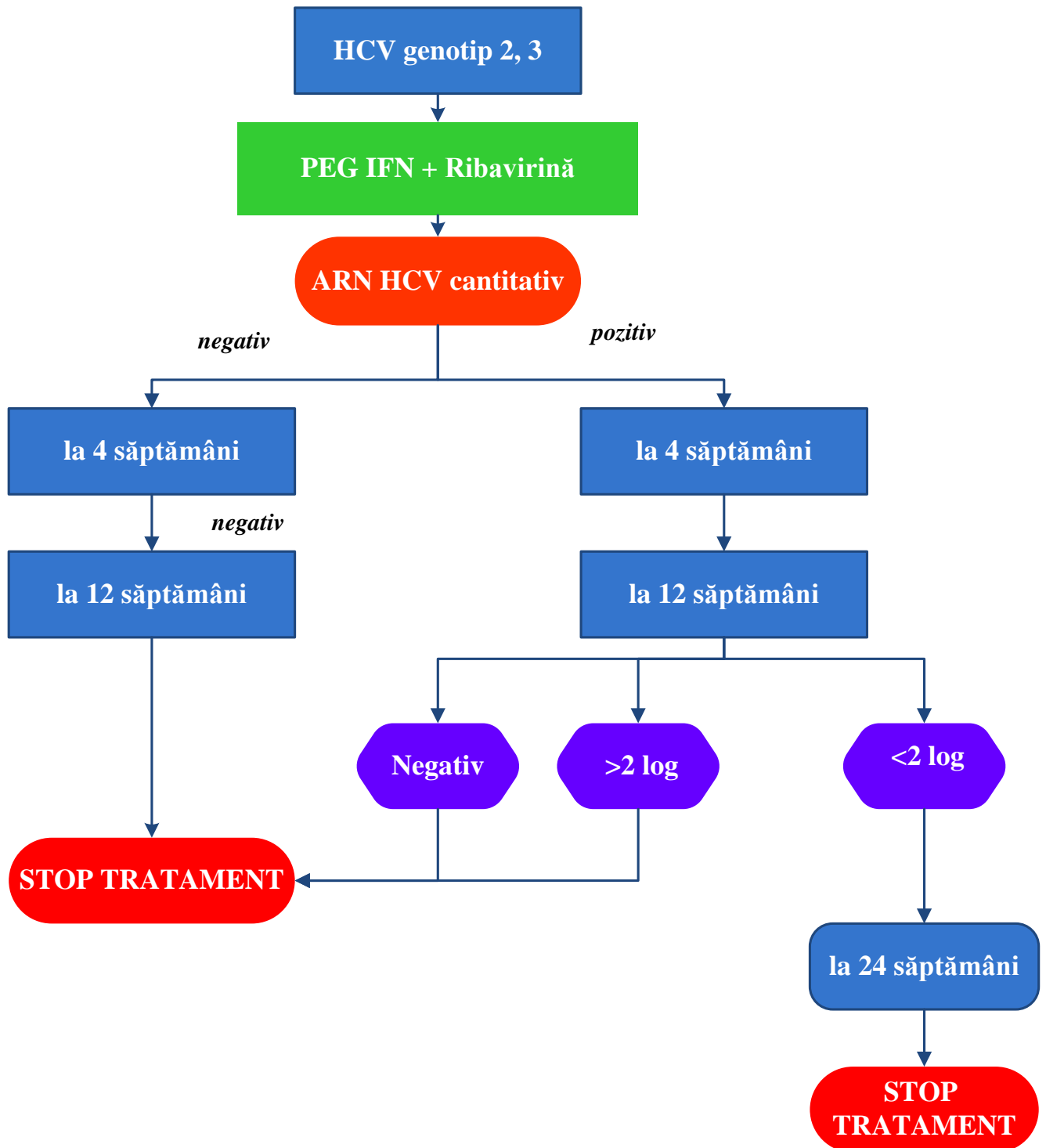
<p>2.1. Confirmarea diagnosticului de hepatită virală cronică C (C.2.5.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza pentru elucidarea factorilor de risc. • Manifestările clinice: fatigabilitate; rar: apatie, mialgii, artralgii, pierdere în greutate, toate aceste simptome sunt nespecifice și nu reflectă activitatea bolii sau severitatea acesteia • Investigațiile inițiale de laborator: hemoleucograma, sumarul urinei, testele biochimice (bilirubina cu fracțiile, ALAT, ASAT). • ARN HCV - PCR real time. • La necesitate pot fi utilizate proceduri imagistice recomandabile, ce includ: USG Doppler a sistemului portal, scintigrama hepatosplenică cu izotopii Tc99, TC și/sau RMN a cavității abdominale, 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.
<p>3. Tratamentul</p>		
<p>3.1. Tratamentul nemedicamentos (C.2.6.1)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Respectarea regimului igienodietetic în perioadele de acutizare și remisiune clinică. 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respectarea regimului igienodietetic.
<p>3.2. Tratamentul medicamentos (C.2.6.2)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Eradicarea viremiei și ameliorarea calității vieții. 	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea strategiei de tratament în funcție de genotip. • Supravegherea reacțiilor adverse ale medicamentelor.
<p>Externarea</p>	<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 (<i>Anexa 1</i>)

C. 1. ALGORITM DE CONDUITĂ

C 1.1. Managementul de conduită a copiilor cu hepatită virală C, **genotipul 1, 4**



C 1.2. Managementul de conduită a copiilor cu hepatită virală C, genotipul 2 și 3



	creștere de 1 log = creștere de 10 ori	scădere de 1 log = diminuare de 10 ori
Încărcătura virală inițială	20.000 copii/ml plasmă	
Rezultate	<ul style="list-style-type: none"> creștere de 1 log = 200.000 copii/ml creștere de 2 log = la 2.000.000 copii/ml 	<ul style="list-style-type: none"> scădere de 1 log = 2.000 copii/ml scădere de 2 log = 200 copii/ml

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea

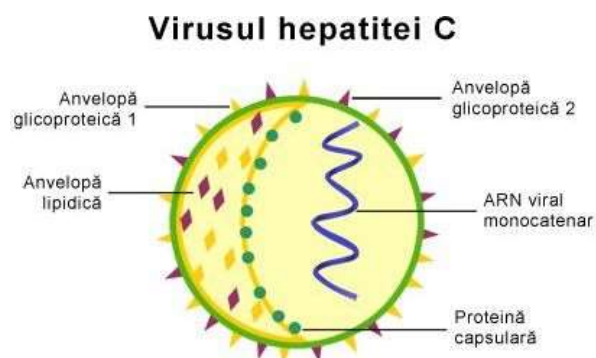
Caseta 1. Clasificarea

- *perioada de incubație* – 14-180 zile (în mediu – 45 de zile);
- *acută* evoluează – asimptomatic, 80% cronicizare;
- *cronică* – de la o formă asimptomatică la ciroză și carcinom hepatocelular.

C.2.2. Factorul etiologic și factorii de risc

Caseta 2. Factorul etiologic

- **Virusul hepatic C**
 - familia *Flaviviridae*, genul *Hepaciviridae*,
 - ARN monocatenar, spiralat, cu diametrul de 40-60 nm și lungimea de 9.6 kb



Caseta 3. Factorii de risc

- **Transmiterea perinatală**
 - cea mai frecventă la sugari și copii, cca 7500 cazuri [NASPGHAN, 2012];
 - la mamele ARN HCV -pozitive este 5%, iar la mamele cu HCV asociată cu infecția HIV 20%;
 - operația cezariană nu reduce riscul de transmitere;
 - alimentația naturală nu este contraindicată.
- **Transmiterea percutană** reprezintă calea majoră de infecție, prin:
 - *transmiterea nozocomială*, prin transfuzii (1:500.000-1:1.000.000 unități de sânge transfuzat), 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*.

C.2.3. Profilaxia

Caseta 4. Profilaxia

- Profilaxia primară – vaccin nu există.
- Profilaxia secundară – excluderea factorilor de risc (vezi caseta 3).

C.2.4. Screening-ul

Caseta 5. Grupurile de risc, conform NASPGHAN, 2012, Clasa I, Nivel B

- nou-născuții:
 - cu virusul imunodeficienței umane;
 - mame cu HCV;
 - mamele consumatoare de droguri;
- copii:
 - cu transaminaze serice crescute;
 - cu 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 6. Repere anamnestice

- factorii de risc (vezi caseta 3);
- manifestările clinice (vezi caseta 7).

C.2.5.2. Examenul clinic

Caseta 7. Manifestările clinice

Hepatita virală acută C	Hepatita virală cronică C – 85%
<ul style="list-style-type: none"> – anorexie, oboseală, greață, durere abdominală, icter, iritații cutanate; – manifestări asociate de obicei cu alte afecțiuni (pseudogripa). 	<ul style="list-style-type: none"> – fatigabilitate; – rar: apatie, mialgii, artralгии, pierdere în greutate, toate aceste simptome sunt nespecifice și nu reflectă activitatea bolii sau severitatea acesteia
<ul style="list-style-type: none"> • Manifestările extraintestinale, în 40-76% cazuri acuză cel puțin o manifestare extraintestinală <ul style="list-style-type: none"> – <i>afecțiuni reumatologice</i>: artralгии pseudoreumatoide, miopatie, sindrom antifosfolipidic, dermatomiozită, periarterită noduloasă; – <i>afecțiuni nefrologice</i>: glomerulonefrită membranoproliferativă, glomerulonefrită membranoasă; – <i>afecțiuni endocrinologice</i>: tiroidite autoimune – tiroidita Hashimoto, diabet zaharat insulino-rezistent, insuficiența hormonului de creștere; – <i>afecțiuni hematologice</i>: trombocitopenie idiopatică, anemie hemolitică autoimună. – <i>afecțiuni dermatologice</i>: prurit, eritem, eritemul multiform, eritemul nodular, vitiligo. 	

Caseta 8. Examenul fizic

- **faza acută:**
 - hepatomegalie moderată, netedă, relativ moale, regulată, indoloră;
 - asociată cu splenomegalie minimă sau moderată.
- **faza cronică:**
 - examenul fizic este în limitele normei în majoritatea cazurilor;
 - în afectarea hepatică avansată pot exista semne de boală cronică hepatică precum 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 cronice C este bazat pe 3 pilieri *Clasa I, Nivel B*:

- teste serologice
- teste moleculare
- genotip.

Caseta 9. Particularitățile de diagnostic (Clasa I, Nivel A)

- **Testele serologice** apreciază markerii serologici – anti HCV IgM și anti HCV IgG, prin:
 - teste enzimatiche imunologice (EIA – *enzyme immunoassay*) – sensibilitate de 95-98%;
 - teste recombinante (RIBA – *recombinant immunoblast assay*).
- **Testele moleculare** apreciază ARN HCV, prin:
 - *testele calitative* – determină prezența sau absența HCV
 - o indicații:
 - suspjecția infecției acute, dar cu teste serologice negative;
 - confirmarea infecției cronice, la pacienții cu teste serologice pozitive;
 - hepatita neprecizată.
 - *testele cantitative* – determină cantitatea ARN HCV
 - o indicații – terapeutice.
- **Genotiparea** – genotipul 1, 2, 3, 4, 5, 6.

Tabelul 2. Interpretarea interrelațiilor testelor serologice și moleculare

Anti HCV	ARN HCV	Interpretare
+	+	• Infecție acută sau cronică, în funcție de tabloul clinic.
+	-	• Rezoluția HCV – infecție acută în perioada de viremie mică.
-	+	• Infecție acută precoce. • Infecție cronică la imunodeprimați. • Fals pozitiv ARN HCV.
-	-	• Absența infecției cu HCV.

Tabelul 3. Teste non-invasive, pentru aprecierea fibrozei hepatice

Test	Componente	Cerințe	Interpretare	Fibroza	Cheltuieli
APRI	- trombocite	Hemoleucograma	<0,5 lipsa fibroză	≥F2, F4 (ciroză)	+
	- AST	Teste biochimice	0,5-1,5 fibroză 1 – 4 >1,5 ciroză		
$APRI = \left[\frac{\{AST (UI/L) / AST_{ULN} (UI/L)\} \times 100}{\text{număr de trombocite } (10^9/L)} \right]$					
<p><i>Exemplu:</i> ASAT – 63 UI/L (la pacient), ASAT – 42 UI/L (norma), Trombocite – 137.000 Numărător = AST(la pacient)/AST (norma) (63/42) = 1,5. APRI scor = 1,5 × 100 / 137 = 1,09 http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/apri</p>					
FIB4	- vîrsta	Hemoleucograma Teste biochimice	<1.45 lipsa fibroză	≥F3	+
	- trombocite		1,45 - 3,25 incert, necesită metode suplimentare		
	- ALT		>3,25 ciroză		
	- AST				
$FIB4 = \text{vîrsta (ani)} \times \text{AST(UI/L)} / \text{număr de trombocite } (10^9/L \times [\text{ALT(UI/L)}]^{1/2})$					
<p>http://www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4</p>					
Fibrotest	- bilirubina	Teste biochimice		≥F2, ≥F3, F4, ciroză	++
	- GGTP				
	- haptoglobina				
	- A1apolipoproteina				
- a2 - maroglobulina	Teste efectuate în laboratoarele specializate				

Fibroscan *	- elastografia tranzitorie	Echiptament specializat	≥F2, ≥F3, F4, ciroză	+++
--------------------	----------------------------	-------------------------	----------------------	-----

*Costul unui aparat fix este 100.000\$, portabil 30.000\$, iar costul anual de întreținere este de 4.700 \$.

Tabelul 4. Sistemul METAVIR aprecierea gradului de fibroză

Gradul	F0	F1	F2	F3	F4
Interpretare	absența fibrozei	fibroză portală fără septuri	cîteva septuri din spațiul port în parenchim	septuri porto-portale și porto-centrale, fără ciroză	ciroză

Tabelul 5. Examinările instrumentale

Investigația	Rezultatele scontate
FibroScan (elastografia tranzitorie)	- se efectuează cu Fibroscan (Echosens, Paris), apreciind gradele fibrozei: <ul style="list-style-type: none"> - grad 0-1 (F0 - F1): <7,1 kPa (kilopascal) - grad 2 (F2): 7,1 - 9,5 kPa - grad 3 (F3): 9, - 13 kPa - grad 4 (F4): >13 kPa
Examen histologic	- costisitor, invaziv; - risc de complicații; - 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 (Clasa IIa, Nivel B).

Tabelul 6. Examinările clinice și paraclinice în cadrul asistenței medicale (AM) primare, specializate de ambulator și spitalicească.

Investigația	AM primară	AM de ambulator	AM spitalizată
Hemoleucograma	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
Sumarul urinei	<i>O</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
Albumina		<i>O</i>	<i>O</i>
Proteina și fracțiile ei		<i>O</i>	<i>O</i>
Bilirubina	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
ALAT, ASAT	<i>R</i>	<i>O</i>	<i>O</i>
Fosfataza alcalină		<i>O</i>	<i>O</i>
Amilaza serică/urinară		<i>O</i>	<i>O</i>
GGTP		<i>O</i>	<i>O</i>
LDH		<i>O</i>	<i>O</i>
Colesterolul		<i>O</i>	<i>O</i>
Protrombina		<i>O</i>	<i>O</i>
Fibrinogen		<i>O</i>	<i>O</i>
Timpul de coagulare		<i>O</i>	<i>O</i>
Ureea		<i>O</i>	<i>O</i>
Creatinina		<i>O</i>	<i>O</i>
Glucosa		<i>O</i>	<i>O</i>
Fe seric, transferina, feritina		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>anti HCV</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>ARN HCV cantitativ - PCR real time</i>		<i>O</i>	<i>O</i>
<i>Genotipul</i>		<i>R</i>	<i>R</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>		R	R
<i>anti-HAV</i>		O	O
<i>AgHBs, anti HBc și anti HBs</i>		O	O
<i>HIV ag/ab</i>		O	O
<i>Anti HVS tip 1,2 IgM, IgG</i>		O	O
<i>CMV IgM, CMV IgG</i>		O	O
<i>Anti EBV - VCA IgM</i>		O	O
<i>Anti EBV - VCA IgG</i>		O	O
<i>Anti EBV - EA IgG</i>		O	O
<i>Anti EBV - EBNA IgG</i>		O	O
<i>ANA, AMA, anti-SMA, anti-LKM, etc.</i>		R	R
<i>Anti-tireoglobulină, antiperoxidază</i>		R	R
<i>Crioglobuline</i>		R	R
<i>Alfa-fetoproteină</i>		R	R
<i>Ceruloplasmina, Cu seric și urinar</i>		R	R
<i>T și B limfocite, Ig A, Ig M, Ig G,</i>		R	R
<i>CIC</i>		R	O
<i>PCR</i>		R	O
<i>FR, ASL-O</i>		R	O
<i>Grupa sanguină, Rh</i>		R	O
<i>Examenul ecografic</i>		R	O
<i>USG Doppler a sistemului portal</i>		R	R
<i>Scintigrama hepatosplenică cu izotopii Tc99</i>		R	R
<i>TC, RMN</i>		R	R
<i>FEGDS</i>		R	R

Legendă: O – obligatoriu; R – recomandabil

- Viremie **mică** = 200.000- 1.000.000 copii/ml
- Viremie **medie** = 1.000.000 – 5.000.000 copii/ml
- Viremie **mare** = 5.000.000 – 25.000.000 copii/ml
- Viremie **foarte mare** = peste 25.000.000 copii/ml

C.2.5.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 10. Diagnosticul diferențial

- hepatita virală A, B, B+D, hepatita toxică, hepatita autoimună, boala Wilson, ciroza biliară primitivă, colangita sclerozantă primară, deficit de alfa-1 antitripsină, hemocromatoza, afectarea parazitara (toxocariaza, echinococoza) a ficatului, tumoare sau metastaze hepatice.

Tabelul 8. Schemele de tratament

Organizația	Schema
AASLD, 2016	<ul style="list-style-type: none"> • copii > 3 ani: PEG IFN α - 2 β (PEGIntron) + ribavirină (Rebetol) • copii \geq 5 ani: PEG IFN α - 2α (Pegasys) + ribavirină (Rebetol)
NASPGHAN, 2012	
OMS, 2014	
FDA, 2008 și EMA, 2009	

Caseta 11. Conduita terapeutică

- Pacienții cu hepatita cronică virală C genotip 1 și 4 ar trebui să fie tratați timp de 48 săptămâni, cu tratament întrerupt la 12 săptămâni în caz de lipsă de răspuns ($>2\log$) sau la 24 săptămâni (6 luni), în cazul răspunsului virusologic rapid, cu încărcătura virală inițială $< 400\ 000$ - $800\ 000$ UI/ml.
- Pacienții cu genotip 2, 3, 5 și 6 trebuie să fie tratați timp de 24 de săptămâni, cu tratament întrerupt la 12 săptămâni, în cazul răspunsului virusologic rapid sau în lipsa răspunsului ($>2\log$).

Tabelul 9. Preparatele medicamentoase, NASPGHAN, 2012, OMS, 2014, AASLD, 2016

Preparatul	Forma de livrare	Doza	Durata terapiei
PEG IFN α - 2β (PEG Intron)	• flacoane premăsurate 50, 80, 100, 120, 150mg/0,5 ml	• 60 μ g/m ² s/c săpt. subcutan	• genotipul 1 sau 4 – 48 de săptămâni
PEG IFN α - 2α (Pegasys)	• flacoane premăsurate 50, 80, 120, 150mg/ 0,5 ml	• max. 60 mg/ săpt., subcutanat	• genotipul 2 sau 3 – 24 săptămâni
Ribavirina (Rebetol)	• comp. 200 mg, 400 mg, 600 mg; • soluție 40 mg/ml.	• 15 mg/kgc/zi, 2 prize, per os	

Recomandări:

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

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

Tabelul 9. Ajustarea dozei de PEG IFN și RBV în cazul reacțiilor adverse

PEG IFN	
Hemoglobina	
< 1,5 $\times 10^9/l$	• PEG IFN α - 2 β : se reduce doza la 1 mcg/kg pe săptămână, apoi dacă este necesar la 0,5 mcg/kgc pe săptămână.
< 1,0 $\times 10^9/l$	• PEG IFN α - 2 β se întrerupe până la normalizare.
Neutrofile	
< 0,75 $\times 10^9/l$	• PEG IFN α - 2 α : se reduce doza la 135 mcg pe săptămână; • PEG IFN α - 2 β : se reduce doza la 1 mcg/kg pe săptămână, apoi dacă este necesar la 0,5 mcg/kgc pe săptămână;
< 0,50 $\times 10^9/l$	• PEG IFN se întrerupe până la normalizarea indicatorilor.
Trombocite	
<50 k/mm ³	• PEG IFN α - 2 α : se reduce doza la 90 mcg pe săptămână; • PEG IFN α - 2 β : se reduce doza la 1 mcg/kg pe săptămână; apoi dacă este necesar la 0,5 mcg/kgc pe săptămână.
<25 k/mm ³	• PEG IFN se întrerupe până la normalizare.
RBV	
Hemoglobina	
<11.0, dar > 10 g/dl	• Aceeași doză în lipsa manifestărilor clinice; • Scăderea dozei în prezența manifestărilor clinice.
<10.0, dar > 8,5 g/dl	• Scăderea dozei; • La pacienții cu antecedente cardiace, se reduce doza cu 50%.
<8,5 g/dl	• Se întrerupe până la normalizare.

Caseta 12. Pacienții ce necesită terapie individualizată

- Tratament eșuat anterior (nonresponders și relapsers)
- Examen histologic fără fibroză sau fibroză ușoară
- Hepatita acută C
- Coinfecție cu HIV
- Boala renală cronică (cu sau fără hemodializă)
- Ciroza decompensată
- Copii cu transplant

Tabelul 9. Contraindicații la terapia antivirală

Contraindicații	Condiții
Parțiale	* anemie, trombocitopenie, neutropenie, epilepsie necontrolată.

Relative	*	Depresie majoră; Psihoză majoră; Boală autoimună Insuficiența renală (cu dializă)
	**	– Hb <13 g/dl la bărbați sau <12 g/dl la femei; – neutrofile <1,5x10 ⁹ /L; – trombocite <90x10 ⁹ /L; – creatinina serică > 1,5 mg/dl; – hemoglobinopatii (siclemie, talasemie); – afecțiuni coronariene semnificative, afecțiuni tiroidiene netratate.
Puternice*/ absolute**	*	– decompensare hepatică, hipertensiune arterială necontrolată, transplantul de organe (cu excepția ficatului).
	**	– vârsta < 2 ani, depresie sau psihoză necontrolată, epilepsie necontrolată, boli autoimune necontrolate, ciroză decompensată, sarcina, femeile care alăptează, infecții severe, hipertensiune arterială necontrolată, insuficiență cardiacă necontrolată, diabet zaharat necontrolat, transplant de organe (cu excepția transplantului hepatic), boală pulmonară cronică obstructivă, hipersensibilitate la medicamentele antivirale.

* ESPEGAN; ** OMS, 2014

Tabelul 10. Reacții adverse, la terapia cu PEGIFN, NASPGHAN, 2012

Reacții adverse	Schwarz et al, America de Nord, Peg IFN a-2a, RBV, N=55 (102)	Wirth et al, Europa/ Statele Unite, PegIFN a-2b, RBV, N=107 (105)	Abdel-Aziz et al*, Egipt, Peg IFN a-2a, RBV, N=30 (126)
Generale			
Febră	91	80	77
Fatigabilitate	27	30	17
Cefalee	62	62	47
Anorexie	13	29	27
Mialgie/Artralgie	36	17	10
Gastrointestinale			
Nausee	56	18	27
Vome	56	27	20
Scădere în greutate	-	19	76
Sistemul sangvin/limfatic			
Neutropenie	27	33	56
Anemie	-	11	46
Neurologice			
Depresie/stare depresivă	4	4	-
Iritabilitate	31	37	-
Insomnie/somn întrerupt	11	3	-
Cutanate			
Reacție la locul injectării	45	29	-
Rash	20	-	-
Alopecie	-	17	-

Tabelul 11. Eficiența terapeutică, NASPGHAN, 2012

Noțiunea	Interpretarea
Răspuns viral rapid (RVR)	• ARN HCV nedetectabil (<50 UI/ml) la 4 săptămâni de la inițierea tratamentului.
Răspuns virusologic precoce (EVR)	• ARN HCV nedetectabil sau cel puțin o scădere de 2 log de la valoarea inițială la 12 săptămâni de la inițierea tratamentului.
Răspuns virusologic	• ARN HCV nedetectabil sau cel puțin o scădere de 2 log de la valoarea

întârziat (DVR)	inițială la 24 săptămâni de la inițierea tratamentului
Răspuns viral la sfârșitul tratamentului (ETVR)	• ARN HCV nedetectabil (<50 UI / ml) la sfârșitul tratamentului.
Răspuns viral susținut (SVR)	• Menținerea ARN HCV nedetectabil (<50 UI / ml) după 24 săptămâni de la sfârșitul tratamentului.
Răspuns virusologic parțial	• Scăderea nivelului seric a ARN HCV, dar detectabil la 24 săptămâni de la sfârșitul tratamentului.
Lipsa răspunsului (NR)	• ARN HCV detectabil la 24 săptămâni de tratament, fără nici o scădere semnificativă a nivelului seric a ARN HCV
Recădere (R)	• ARN HCV detectabil după răspuns viral la sfârșitul tratamentului.

Caseta 13. Evoluția

- 25% - 40% din sugarii infectați prin transmitere verticală au o rată ridicată de rezoluție spontană, timp de 24 de luni, dar uneori și până la 7 ani de la infecția verticală [NASPGHAN, 2012];
- 10% - 30% copii, în unele cazuri până 75% - însănătoșire spontană, înainte de 24 luni;
- 6% - 12% copiii însănătoșire spontană poate să apară mai târziu de 7 ani;
- 1% - 2% ciroză, insuficiență hepatică [Hepatitis C Viral Infection in Children Douglas Mogul, Kathleen B. Schwarz, M.D. Clinical Liver Disease, Vol. 1, No. 3, June 2012].
- 4% - 6% fibroză hepatică sau ciroză [Stefan Wirth et all. Guidance for Clinical Trials for Children and Adolescents With Chronic Hepatitis C. JPGN Volume 52, Number 2, February 2011].

Caseta 14. 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.2.6. Complicațiile

Caseta 15. Complicațiile

- **hepatice:** hepatită fulminantă (rar), ciroză, hipertensiune portal, insuficiență hepatică, carcinom hepatocelular;
- **extrahepatice:** porfirie cutanată, sindromul Sjögren, ulcer cornean Mooren, crioglobulinemia tip II, glomerulonefrita membranoproliferativă, limfom non-Hodgkin.

C.2.7. Supravegherea

Tabelul 12. Monitorizarea pe parcursul terapiei antivirale

	Săptămîna								
	0	1	2	4	8	12 ST	24 ST	la 4-8 săpt.	48 ST
Medicul de familie**	-	+	+	+	+	-	-	+	-
Hemoleucograma+trombocite	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Teste biochimice*	+	+	+	+	+	+	+	+	+
TSH/ T4	+	-	-	-	-	+	+	+(36săp)	+
Urina HCG (fete>13 ani)	+	-	-	-	-	-	-	-	-
Sumar de urină	+		+	-	-	+	+	-	-
ARN HCV cantitativ	+	-	-	+	-	+	+	-	+
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 - săptămînal

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

Tabelul 13. Monitorizarea postterapie antivirală, la copii pînă la 18 ani

	2 ori/an	1 dată/an
Medicul de familie	+	+
Teste biochimice*	+	+
Examenul ecografic	-	+
ARN HCV cantitativ	-	+
Medicul specialist	-	+

Caseta 15. Pronostic

Evoluția hepatitei virale C, conform *European Centre for Disease Prevention and Control, Hepatitis C surveillance in Europe 2013*

- acută – 1,9%
- cronică – 17,6%
- neprecizată – 71,5%
- neclasificată – 9,0%

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"> • cîntar pentru sugari; • cîntar pentru copii mari; • taliometru; • panglica-centimetru; • tonometru; • fonendoscop; • oftalmoscop.
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	Examinari paraclinice:
	<ul style="list-style-type: none"> • laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, urinei sumare, masele fecale la ouă de helminți; • indicatori biochimici: ALT, AST. • markeri specifici (anti HCV IgM, anti HCV IgG).
	Medicamente:
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulator	Personal:
	<ul style="list-style-type: none"> • medic gastroenterolog pediatru certificat; • medic pediatru certificat; • medic de laborator; • medic imagist; • medic morfopatolog; • medic funcționalist; • asistente medicale; • acces la consultațiile calificate.
	Dispozitive medicale:
	<ul style="list-style-type: none"> • cîntar pentru sugari;

	<ul style="list-style-type: none"> • cântar pentru copii mari; • panglica-centimetru; • fonendoscop; • electrocardiograf; • ultrasonograf. <p>Examinari paraclinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> • laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramă, sumarul urinei, indicilor biochimici (bilirubina și fracțiile ei, AST, ALT, amilaza serică), ionogramei (Na, K, Ca, Cl); anti HVC IgM, anti HVC IgG; test RIBA HCV imunoblot); • cabinet radiologic. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEG IFN • Ribavirina
<p>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic gastroenterolog pediatru certificat; • medic pediatru certificat; • medic de laborator; • medic imagist; • medic funcționalist; • asistente medicale; • acces la consultațiile calificate. <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"> • laborator clinic standard pentru determinarea: hemoleucogramei, sumarul urinei, indicilor biochimici (bilirubina și fracțiile ei, AST, ALT, amilaza serică), ionogramei (Na, K, Ca, Cl); anti HCV Ig M și Ig G; test RIBA HCV imunoblot), ARN HCV cantitativ; • cabinet radiologic; • cabinet de diagnostic funcțional; • laborator radioizotopic; • laborator imunologic; • laborator bacteriologic; • serviciul morfologic cu citologie. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PEG IFN • Ribavirina

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Indicatorul	Indicatorul	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărătorul	Numitorul
1.	Depistarea precoce a pacienților cu	1.1. Ponderea pacienților cu diagnosticul stabilit	Numărul pacienților cu diagnosticul stabilit de hepatită virală	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de hepatită virală cronică C, care se

	hepatită virală cronică C	de hepatită virală cronică C în prima lună de la apariția semnelor clinice	cronică C în prima lună de la apariția semnelor clinice, pe parcursul unui an x 100	află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
2.	Ameliorarea examinării pacienților cu hepatită virală cronică C	2.1. Ponderea pacienților cu diagnosticul de hepatită virală cronică C, cărora li sa efectuat examenul clinic și paraclinic obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Hepatita virală cronică C la copil”	Numărul pacienților cu diagnosticul de hepatită virală cronică C, cărora li sa efectuat examenul clinic, paraclinic și tratamentul obligatoriu conform recomandărilor protocolului clinic național „Hepatita virală cronică C la copil” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de hepatită virală cronică C, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.
3.	Ameliorarea calității tratamentului pacienților cu hepatită virală cronică C	3.1. Ponderea pacienților cu diagnosticul de hepatită virală cronică C, care au beneficiat de tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Hepatita virală cronică C la copil”	Numărul pacienților cu diagnosticul de hepatită virală cronică C, care au beneficiat de tratament conform recomandărilor protocolului clinic național „Hepatita virală cronică C la copil”, pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul de hepatită virală cronică C, care se află sub supravegherea medicului de familie și specialistului pe parcursul ultimului an.

BIBLIOGRAFIE

1. Mișu I., Tighineanu O. Maladiile digestive la copii. Chișinău 2013.
2. Hepatitele virale și HIV. 2013. C. Spînu, T. Holban, V. Guriev, I. Spînu.
3. Hepatitele virale acute și cronice. 2014. V.Pîntea.
4. Transmiterea materno - fetală a infecției HIV și tratament profilactic. 2010. V.Pîntea, Constantin Spînu, Lucia Luca.
5. AASLD/IDSA HCV Guidance Pane. Hepatitis C Guidance: AASLD-IDSA Recommendations for Testing, Managing, and Treating Adults Infected With Hepatitis C Virus.
6. American Association for the Study of Liver Diseases AASLD. Hepatology, Vol. 62, No. 3, 2015.
7. Cara L. Mack. NASPGHAN Practice Guidelines: Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Infants, Children, and Adolescents. JPGN _ Volume 54, Number 6, June 2012.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology 2014 vol. 60 j 392–420.
9. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis C surveillance in Europe – 2013. Stockholm: ECDC; 2015.
10. Mack CM, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, Rosenthal P, Schwarz KB. NASPGHAN. Practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children and adolescents. J Pediatr Gastroenterol Nutr 54:838-55, 2012

11. Management and Treatment of Hepatitis C Virus Infection: Recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the National Hepatitis C Program Office. *Am J Gastroenterol* advance online publication, 24 April 2012; doi: 10.1038/ajg.2012.48
12. Stefan Wirth. Guidance for Clinical Trials for Children and Adolescents With Chronic Hepatitis C. *JPGN*. Volume 52, Number 2, February 2011.
13. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. AASLD <http://www.hcvguidelines.org> on. 03.03.2016
14. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Diagnosis, management and prevention of hepatitis C. April 2013.
15. World Health Organization WHO. Screening, care and treatment of persons with hepatitis infection. April 2014

Anexa 1. Ghidul pacientului cu hepatită virală cronică C

Ce este ficatul?

Ficatul 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.

Ficatul are peste 500 de funcții, cele mai importante funcții ale ficatului sunt următoarele:

- transformarea și stocarea nutrienților (glucide, proteine, lipide, vitamine și săruri minerale) și a vitaminelor A,D,E,K și B₁₂, fier;
- sinteza glucozei din acid lactic;
- metabolizarea produșilor de degradare a globulelor roșii – din care rezultă **bilirubina** care se elimină în bilă;
- sinteza și secreția bilei;
- transformarea substanțelor toxice în produși netoxici, care sunt eliminați prin bilă;
- sinteza de proteine;
- sinteza unor factori care ajută la coagularea sângelui (fibrinogenul și protrombina);
- participă în metabolismul și depozitarea fierului;
- participă în metabolismul colesterolului.



Definiția

Hepatita virală acută C – afecțiune hepatică inflamatoare, determinată de virusul hepatic C, în care în ultimele 12 luni (2 probe, cu interval de 6 luni) anti HCV negativ și ARN VHC cantitativ pozitiv.

Hepatita virală cronică C – afecțiune hepatică inflamatoare, determinată de virusul hepatic C, în care în ultimele 12 luni (2 probe, cu interval de 6 luni) anti HCV pozitiv și ARN HCV cantitativ pozitiv.

Factorii de risc

- **Transmiterea perinatală**
 - cea mai frecventă la sugari și copii, cca 7500 cazuri
 - la mamele ARN HCV-pozitive este 5%, iar la mamele cu HIV 20%;
 - operația cezariană nu reduce riscul de transmitere;
 - alimentația naturală nu este contraindicată.
- **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;
 - tatuaje și tehnici de perforare a tegumentelor;
 - inocularea accidentală cu sânge infectat;

– administrarea intravenoasă a drogurilor.

Perioada de incubație durează 14-180 zile (în mediu – 45 de zile).

Hepatita virală acută C poate evolua prin anorexie, oboseală, greață, durere abdominală, icter, iritații cutanate; manifestări asociate de obicei cu alte afecțiuni (pseudogripa).

Hepatita virală cronică C fatigabilitate; rar: apatie, mialgii, artralгии, pierdere în greutate, toate aceste simptome sunt nespecifice și nu reflectă activitatea bolii sau severitatea acesteia.

Cum stabilim diagnosticul?

Diagnosticul hepatitei virale C este bazat pe câteva teste de laborator, acestea fiind **teste serologice**: antiHCV și **teste moleculare**: PCR ADN HBV și PCR ARN HCV 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 C?

- **Terapia antivirală**: PEG IFN + Ribavirină.

Recomandări:

- Pacienții cu genotip 1 și 4 ar trebui să fie tratați timp de 48 săptămâni, cu tratament întrerupt la 24 săptămâni (6 luni), dacă nu a existat nici un răspuns viral și poate fi extins la 72 de săptămâni (18 luni) la cei cu răspuns virologic întârziat.
- Pacienții cu genotip 2 sau 3, ar trebui să fie tratați timp de 24 de săptămâni, cu tratament întrerupt la 12 săptămâni, dacă nu s-a obținut cel puțin o scădere 2 log și cu tratament extins la 48 săptămâni, cu excepția cazului în care pacientul are ciroză sau coinfectie HIV.

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

Succese!!