

Arta

Revistă medicală
științifico-practică

Nr. 2 (59) 2016
(ediție specială)

Medica

Conferința Națională de Gastroenterologie și Hepatologie cu participare internațională „Actualități în gastroenterologie și hepatologie”

Fondator:

P.P. „Arta Medica”, înregistrată la Ministerul
Justiției al Republicii Moldova la 02.12.2002,
nr. 123

Adresa redacției:

MD-2025, Chișinău, str. N. Testemițanu 29,
Spitalul Clinic Republican, et. 12

Versiunea electronică:

<http://www.artamedica.md>
e-mail: info@artamedica.md

Colectivul redacției:

Serghei Guțu, redactor versiune on-line
Angelica Conțu, redactor versiune tipar

Relații la telefon:

Redactor șef: 022 729 247
Secretar de redacție: 069 787 700
Redactor coordonator: 079 401 361
Director publicație: 022 729 118; 079 434 240

Tirajul ediției 200 ex.

Revista apare trimestrial

Director publicație:

Oleg CONȚU

Redactor coordonator:

Alexandru FERDOHLEB

Secretar de redacție:

Eduard BERNAZ

Membrii colegiului redacțional:

Ion ABABII	(Chișinău, Moldova)
Zinaida ANESTIADI	(Chișinău, Moldova)
Eugen BENDELIC	(Chișinău, Moldova)
Cristian DRAGOMIR	(Iași, România)
Vlada DUMBRAVA	(Chișinău, Moldova)
Constantin EȚCO	(Chișinău, Moldova)
Gheorghe GHIDIRIM	(Chișinău, Moldova)
Nicolae GLADUN	(Chișinău, Moldova)
Eva GUDUMAC	(Chișinău, Moldova)
Eugen GUȚU	(Chișinău, Moldova)
Vladimir KOPCIAK	(Kiev, Ucraina)
Mihail NECITAILO	(Kiev, Ucraina)
Igor POLIANSKY	(Cernăuți, Ucraina)
Irinel POPESCU	(București, România)
Gheorghe ROJNOVEANU	(Chișinău, Moldova)
Adrian TĂNASE	(Chișinău, Moldova)
Eugen TÂRCOVEANU	(Iași, România)
Grigore TINICĂ	(Iași, România)
Vladimir VIȘNEVSKY	(Moscova, Rusia)
Boris ZAPOROJCENCO	(Odesa, Ucraina)

COMITETUL DE ORGANIZARE

Președinții de onoare:

Ministrul Sănătății al RM **Ruxanda Glavan**

Rectorul USMF „Nicolae Testemițanu”, Dr.hab.șt.med., Prof. univ, Academician AȘM **Ion Ababii**

Președinte:

Șef al Disciplinei de gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”, Dr.hab.șt.med., Prof. univ.,

Om Emerit **Vlada-Tatiana Dumbrava**

Secretari științifici:

Șef al Laboratorului de gastroenterologie, Dr.șt.med., conf. cercet.

Iulianna Lupașco

Dr.șt.med., conf. cercet.

Natalia Taran

Comitetul organizatoric:

Disciplina de gastroenterologie:

Dr.hab.șt.med., conf. univ. Svetlana Țurcan

Dr.șt.med., conf. univ. Nicolae Proca

Dr.șt.med., conf. univ. Liudmila Tofan-Scutaru

Dr.șt.med., conf. univ. Elina Berliba

Dr.șt.med., conf. univ. Iurie Moscalu

Dr.șt.med., conf. univ. Adela Țurcanu

Dr.șt.med., conf. univ. Angela Peltec

Dr.șt.med., asist. univ. Lucia Cobîlțean

Doctorand Alina Jucov

Medici-rezidenți: Ecaterina Cebanu

Veronica Cumpătă

Răileanu Ludmila

Cristina Ursachii

Diana Ghercavi

Alina Luchian

Ana Mocanu

Alina Pavalachi

Secretari:

Marina Ionașcu

Alina Tocan

Laboratorul Științific de Gastroenterologie:

Dr.șt.med., conf. cercet. Inna Vengher

Cercet. șt. Gheorghe Harea

Cercet. șt. Elena Chirvas

Cercet. șt. Tatiana Ghelimici

Cercet. șt. Elena Berezovscaia

Laborant superior Anatolie Gribiniuc

Secretari: Daniella Lupașco

Natalia Ivanova

Șef secție Gastroenterologie Raisa Tănase

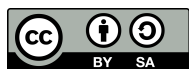
Șef secție Hepatologie Maria Cojuhari

Medic gastrolog Silvia Bârca

SUMAR

Suportul savanților USMF „Nicolae Testemițanu” în dezvoltarea Disciplinei de Gastroenterologie și Hepatologie în Republica Moldova <i>Scientists Support Medical University "Nicolae Testemițanu" in the development of the Department of Gastroenterology and Hepatology in Republic of Moldova</i> <i>Поддержка Ученых ГУМФ "Н. Тестимицану" в развитии Гастроэнтерологии и Гепатологии в РМ</i> Iuliana Lupașco, Vlada-Tatiana Dumbrava, Mariana Botnarenco, Ecaterina Cebanu, Veronica Cumpătă, Marina Ionașcu, Alina Jucov, Alina Luchian, Alina Pavalachi, Ana Mocanu, Ludmila Răileanu, Alina Tocan, Lidia Țăruș, Cristina Ursachii	5
Rolul abordării multidisciplinare a stricturilor postoperatorii a căii biliare principale <i>The role of multidisciplinary approach to the postoperative bile duct strictures</i> <i>Роль интердисциплинарной хирургической тактики лечения послеоперационных стриктур магистральных желчных протоков</i> Alexandru Ferdohle	11
Nivelul crescut al hemoglobinei ca factor de risc pentru dezvoltarea steatozei hepatice nonalcoholice <i>High level of hemoglobin as a risk factor for development of nonalcoholic steatohepatitis</i> <i>Высокий уровень гемоглобина как фактор риска развития неалкогольного стеатогепатита</i> Peltes Angela	17
Manifestările clinice ale sindromului hemoragic la pacienții cu ciroză hepatică <i>Clinical manifestation of hemorrhagic syndrome in patients with liver cirrhosis</i> <i>Клинические проявления геморрагического синдрома у больных с циррозом печени</i> Ana Ursu, Lucia Cobilțean	22
Rezultate și discuții privind evoluția trombozei de venă portă la bolnavul cirotic splenectomizat <i>Results and discussions about the evolution of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis and splenectomy</i> <i>Результаты и обсуждения эволюции тромбоза воротной вены у больных циррозом со спленэктомией</i> Vladimir Cazacov	25
Manifestările clinice ale dereglărilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică <i>Clinical manifestation of hemostatic disorders in patients with liver cirrhosis</i> <i>Клинические проявления нарушений гемостаза у больных с циррозом печени</i> Lucia Cobilțean, Denis Burlac	28
Aspecte clinice și paraclinice ale bolii Crohn <i>Clinical and paraclinical features of Crohn's disease</i> <i>Клинические и параклинические аспекты болезни Крона</i> Șirbu Ion, Svetlana Țurcan	31
Rolul polimorfismului genelor sintazelor oxidului nitric în boala de reflux gastroesofagian <i>The role of nitric oxide synthases gene polymorphism in gastroesophageal reflux disease</i> <i>Роль генетического полиморфизма синтаз оксида азота в развитии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни</i> Alina Scurtu, V. Istrati, A. Scorpan, Svetlana Gavriliuc	33
Forme farmaceutice utilizate în tratamentul maladiilor hepatice <i>Industrial pharmaceutical forms used in the treatment of liver diseases</i> <i>Промышленные лекарственные формы используемые в гепатологии</i> Alexandru Znacovan, Iulianna Lupașco, Vlada-Tatiana Dumbrava, Ludmila Ceban	36
Binge-Eating și Binge-Drinking <i>Binge-Eating and Binge-Drinking</i> Бабицки Виктория, Куцитару Лилия, Гонца Вероника, Вельтман Эдуард, Фрунзе Николай	40
Studiu privind acțiunea vitaminei A asupra organismului uman <i>The study regarding the action of the vitamin A on the human body</i> <i>Исследование относительно действия витамина А на человеке</i> Ion Castravet	41

Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală B și D la adult. Protocol clinic național	46
Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală C la adult. Protocol clinic național	76
Curriculum de studiu postuniversitar prin rezidențiat la specialitatea gastroenterologie Vlada-Tatiana Dumbra, Nicolae Proca, Adela Țurcanu, Elina Berliba	124
Volumului asistenței medicale acordate de medicii rezidenți și limitele de competență la specialitatea GASTROENTEROLOGIE Dumbra Vlada-Tatiana, Proca N., Țurcanu Adela, Berliba Elina	130
Recenzie la monografia "Hepatitele virale B, C, D cronice la copii" Vlada-Tatiana Dumbra	135



SUPPORTUL SAVANȚILOR USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU” ÎN DEZVOLTAREA DISCIPLINEI DE GASTROENTEROLOGIE ȘI HEPATOLOGIE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

SCIENTISTS SUPPORT MEDICAL UNIVERSITY "NICOLAE TESTEMIȚANU" IN THE DEVELOPMENT OF THE DEPARTMENT OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY IN REPUBLIC OF MOLDOVA

ПОДДЕРЖКА УЧЕНЫХ ГУМФ “Н. ТЕСТИМИЦАНУ” В РАЗВИТИЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИИ И ГЕПАТОЛОГИИ В РМ

Iuliana Lupașco¹, Vlada-Tatiana Dumbrava², Mariana Botnarenco², Ecaterina Cebanu², Veronica Cumpătă², Marina Ionașcu², Alina Jucov², Alina Luchian², Alina Pavalachi², Ana Mocanu², Ludmila Răileanu², Alina Tocan², Lidia Țăruș², Cristina Ursachii²

¹ Laboratorul de Gastroenterologie, USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

² Departamentul Medicină Internă, Disciplina de Gastroenterologie, USMF "Nicolae Testemițanu", Chișinău, Republica Moldova

Summary

After the end of the Second World War, for the homeland defense, the entire staff of the Leningrad Institute of Medicine was transferred to Chișinău together with students and the entire teaching staff and was named the State Institute of Medicine from Chișinău.

The Institute began his work on 20 October 1945 with a single faculty – that of General Medicine. The first rector was appointed Sorocean Evpatii Christoforovici. Teachers within the USSR (Russia) had a great influence on the evolution of Moldova's medicine, including in the area of gastroenterology and hepatology.

The modern development of Gastroenterology and hepatology in our country had a permanent success because of the support of university rectors. A big contribution had and still have health care ministers from Moldova. The gastroenterology work progress in clinical and scientific field is determined by a permanent contact with chiefs of the university clinical bases and with colleagues from other specialties.

The progress of medical science, both of gastroenterology and hepatology is due to a correct and proper management.

The enormous work, both in the past as well as currently, of the entire team of scientists and illustrious physicians contributed and still contributes to the development of national medicine, including gastroenterology and hepatology.

Keywords: scientist, gastroenterology.

Резюме

После окончания Второй Мировой Войны, весь коллектив Ленинградского Медицинского Института был переведен в Кишинев вместе с студентами и всеми профессорами под названием Медицинский Государственный Институт Кишинева.

Институт начал свою деятельность 20 октября 1945 года, имея всего один факультет – Общая Медицина. Первым ректором был назван Сорочан Евпатий Христофорович. Профессоры СССР (Россия) имели особенное влияние на развитие медицины в Молдове, включая гастроэнтерологию и гепатологию.

Развитие современной гастроэнтерологии и гепатологии в нашей стране имеет успех благодаря постоянной поддержке ректоров университета. Большой вклад внесли и вносят по сей день министры Здравоохранения Молдовы. Процветание клинической и научной деятельности осуществляется при постоянном сотрудничестве с глав-врачами клинической базы университета и при помощи коллег других специальностей.

Прогресс медицинских наук, гастроэнтерологии, а также гепатологии, обусловлен правильным и подходящим менеджментом.

Огромную работу, как в прошлом, так и в настоящем проделал весь коллектив прославленных ученых и врачей, которые способствовали и способствуют в дальнейшем развитию медицины, включая национальную гастроэнтерологию и гепатологию.

Ключевые слова: ученый, гастроэнтерология.

Istoria Universității

Institutul de medicină nr. 1 din Leningrad a fost evacuat în Kislovodsk în timpul Marelui Război pentru Apărarea Patriei. După război, institutul a fost transferat la Chișinău împreună cu studenții și întregul cadru profesoral didactic, biblioteca,

aparataje și alte piese necesare pentru procesul pedagogic, sub numele de Institutul de Stat de Medicină din Chișinău. Institutul și-a început activitatea la 20 octombrie 1945, având o singură facultate – cea de Medicină Generală, care întrunea 32 catedre, unde își făceau studiile cca 1000 de studenți.

Procesul didactic era realizat de 130 de profesori, inclusiv 20 doctori habilitați și 23 doctori în științe medicale.

Primul rector al institutului de stat de medicină a fost **D-nul Sorocean Evpatii Christoforovici**, originar din satul Ciorna, regiunea Odesa, care a absolvit Universitatea de Medicină din Odesa. În timpul războiului a fost chirurg de campanie. A fost numit rector la 20 octombrie 1945.

Dezvoltarea gastroenterologiei și hepatologiei moderne în țara noastră nu ar fi posibilă fără suportul permanent al rectorilor universității. Aducem mulțumiri deosebite foștilor rectori: **Nicolae Starostenco, Nicolae Testemițanu, Vasile Anestiadi, Leonid Cobileanschi** și mai ales actualului Rector, domnului academician Ion Ababii. Un suport permanent și important în dezvoltarea medicinei autohtone au adus Miniștrii Ocrotirii Sănătății din Republica Moldova: **Nicolae Testemițanu (1963 – 1968), Chiril Draganiuc (1974– 1990), Gheorghe Ghidirim (1990 – 1994), Timotei Moșneaga (1994-1997), Mihai Magdei (1997-1998), Eugen Gladun (1998-1999), Vasile Parasca (1999 – 2001), Andrei Gherman (2001-2005), Valerian Revenco (2005), Ion Ababii (2005-2008), Larisa Catrinici (2008 – 2009), Vladimir Hotineanu (2009-2011), Andrei Usatâi (2011-2014), Mircea Buga (2015), Ruxanda Glavan (2015-2016).**

Pionerul gastroenterologiei din Republica Moldova a fost domnul profesor, d.h.ș.m., Om Emerit **Starostenco Nicolae**. Domnul profesor a fost un savant ilustru, un pedagog experimentat și un clinicist valoros. Din 1951 s-a aflat în fruntea catedrei de terapie a facultății Institutului de Medicină din Chișinău. Din 1953 este numit în funcție de Rector. Activitatea lui științifică a fost consacrată studierii maladiilor stomacului, intestinului și ficatului. Sub conducerea prof. Nicolae Starostenco în Moldova s-a format școala internștilor iscușiți inclusiv în domeniul gastroenterologiei. Domnul prof. Nicolae Starostenco a publicat circa 117 lucrări științifice, inclusiv 5 monografii majoritatea cărora a fost consacrată patologiei organelor digestive. Multstimatul D-nul Nicolae Starostenco a decedat la 14 martie 1972. Sub conducerea D-nului prof. au fost susținute 4 teze de doctor în medicină consacrate patologiei tractului digestiv:

Anatol Botnari (conf.) „Применение новокаина больным хроническим колитом и его влияние на секреторную функцию желудка”, 1963.

Filip Ambros (conf.) „Изменение основных функции желудка у больных язвенной болезнью и хроническим гастритом после применения минеральной воды Сергеев-ка”, 1969.

Ina Culacova (conf.) „Значение и сравнительная оценка тромбоцитарного показателя и осмотической резистентности эритроцитов в комплексной диагностике рака желудка и саркомы различной локализации”, 1959.

Timofei Moșneaga (conf.) „Изучение функции печени с помощью бенгал-роз-йод 131 у больных хроническим холециститом в процессе применения Корнештской минеральной воды”, 1968.

D-nul Mihail Poliuhov (1902-1968), d.h.ș.m., profesor, Savant Emerit a pus temelie hepatologiei neinfecțioase și a gastroenterologiei în Republica Moldova în perioada postbelică. Din 1952 a fost numit Șef al Catedrei de Terapie spitalicească (la baza SCR). Această catedră a fost predecesorul

Disciplinei de Gastroenterologie și Hepatologie actuale. Prof. Mihail Poliuhov a fost o persoană de o inteligență deosebită, erudiție vastă, modestie și umanism. A fost un savant ilustru, un foarte bun pedagog și clinicist. A publicat peste 60 lucrări științifice consacrate patologiei tractului digestiv și rolului educației fizice în susținerea sănătății omului. A pregătit o pleiadă de savanți în domeniul gastroenterologiei. A pregătit doctori în științe medicale, printre care prof. V. T. Dumbravă, **prof. C. Babiuc**, conf. V. Botnari, conf. E. Celac, **conf. I. Maximova**. Sub conducerea Domniei sale, colaboratorii catedrei, inclusiv **doc. G. F. Neghina, T. V. Korovina, E. Celac, I. L. Maximova, asist. P. A. Testemițanu**, E. A. Cebotareova au efectuat cercetări care vizau diagnosticul și tratamentul diverselor afecțiuni ale tractului gastro-intestinal. S-a studiat rolul apelor minerale din Moldova, al nucilor (I. Maximova), al regimului dietetic și a fitoterapiei (A. Vasilache) în bolile digestive. Sub conducerea Prof. Poliuhov M. în domeniul gastroenterologiei au fost susținute următoarele teze:

Evdochia Celac (conf.) „К лечению холецистохолангитов”, 1962.

Vasile Botnari (conf.) „О патоморфологии и лечении холецистита (экспериментально-морфологическое и клиническое исследование)”, 1964.

Constantin Babiuc (conf.) „О патоморфологии и клинике хронического холецистита при лечении неомицином и олететрином (экспериментально - морфологическое и клиническое исследование)”, 1967.

Gheorghe Negină (conf.) „К клинике и морфологии холециститов и некоторые вопросы лечения (клиническое и экспериментально-морфологическое исследование)”, 1971.

Vlada-Tatiana Dumbrava (prof.) „Динамика инсулиной активности и функционального состояния печени при сахарном диабете”, 1971.

Ina Maximova (conf.) „Влияние зерен грецких орехов на секрецию и кислотность желудочного сока”, 1957.

Estafeta în dezvoltarea gastroenterologiei și hepatologiei în țara noastră a fost primită de către profesor **Bocicarev Mihail**. Interesul științific principal al prof. Bocicariov a fost în domeniul pulmonologiei, cardiologiei și terapiei de campanie, dar totuși a arătat un interes deosebit față de gastroenterologie. În anii lui de activitate a fost prima ediție a: “Compendiului de lucrări a savanților Institutului de Stat de Medicină din Chișinău, 1980” („Сборник трудов ученых КГМИ, 1980”). În premieră au fost editate materialele acestei conferințe sub denumirea de: “Bolile ficatului și căilor biliare, 122 pag. („Болезни печени и желчевыводящих путей)”, 1980 Chișinău. În 1980 a fost organizată prima conferință de gastroenterologie din Republica Moldova cu participarea savanților din diferite republici ale Uniunii Sovietice. D-nul prof. Bocicarev Mihail a condus cu succes catedra de terapie nr. 4 a USMF pînă în anul 1987. El s-a deosebit prin acuratețe, capacitate de muncă înaltă, cunoștințe vaste în medicina internă.

După plecarea generației mentorilor noștri, estafeta dezvoltării gastroenterologiei terapeutice a fost preluată de savanți vestiți: prof.univ., d.h.ș.m, Om emerit Zinaida Anestiadi, prof.univ., d.h.ș.m. Ion Țibirnă, prof.univ., d.ș.m. Grigore Bivol, **prof.univ., d.ș.m, Om emerit Ivan Butorov**,

prof.univ., d.h.ș.m. Serghei Matcovschi, prof.univ., d.h.ș.m. Valeriu Istrati, prof.univ., d.h.ș.m. Nicolae Bodrug, **prof. univ., d.h.ș.m. Constantin Babiuc**, prof.univ., d.h.ș.m, Om emerit Vlada-Tatiana Dumbrava.

D-na Zinaida Anestiadi, d.h.ș.m., profesor, Om Emerit, profesor în Disciplina Endocrinologie. Membru al Academiei de Științe din New York. D-na profesor Zinaida Anestiadi a pus bazele endocrinologiei naționale. Este un savant ilustru, pedagog erudit și clinician experimentat. Timp îndelungat a colaborat activ cu academicienii **Baranov V.** (Sankt-Petersburg) și **Efimov A.S.** (Kiev). O perioadă de 30 ani (până în 2012) a fost endocrinologul principal al MS RM. A fost primul Președinte al Consiliului Științific Specializat pe Boli Interne. D-na profesor Zinaida Anestiadi a fondat și este până în prezent Președinte al Societății Endocrinologilor din Moldova. Fiind pilonul endocrinologiei naționale, D-na Profesor Zinaida Anestiadi a contribuit și la dezvoltarea științei gastroenterologice în țara noastră. D-na prof. Anestiadi Z. a publicat peste 180 de lucrări științifice, a organizat traducerea și redactarea manualului „Endocrinologie” în limba română. A evaluat 2 manuale, unul din ele – în limba engleză. În premieră prof. Z. Anestiadi a elaborat curriculum specialității, multiple indicații metodice, cursuri pentru studenții facultății de medicină. Sub conducerea și cu suportul prof. Zinaida Anestiadi au fost susținute 6 teze în domeniul gastroenterologiei și hepatologiei:

Vlada-Tatiana Dumbrava (prof.) „Хронические диффузные заболевания печени и сахарный диабет”, 1993, d.h.ș.m., (consultant științific).

Alexandru Babin (conf.) „Большие и множественные дуоденальные язвы”, 1993, doctor în medicină, (conducător științific).

Maria Rusu (conf.) „Particularitățile clinice și hormonal-imunologice în evoluția și tratamentul bolii ulceroase a stomacului și duodenului la femei”, 1996, doctor în medicină, (conducător științific).

Iulianna Lupașco (conf.) „Interrelația funcției exo- și endocrine a pancreasului cu hepatita cronică”, 2000, doctor în medicină, (conducător științific).

Muchtar Abdulelah Saeid-Al Shargabi, Yemen „Hepatita cronică virală C și funcția glandei tiroide”, doctor în medicină, (consultant științific).

Iulianna Lupașco (conf.) „Hepatitele cronice virale B și C la adulți (factorii de risc, particularitățile clinico-evolutive, hormonal-metabolice, imunologice și optimizarea metodelor de tratament”, teza de doctor habilitat, etapa de finisare (consultant științific).

D-nul Grigore Bivol, profesor, d.ș.m., fondatorul Medicinii de Familie în Republica Moldova. Mulți ani a fost specialistul principal în domeniul Medicina de Familie al MS RM. Actualmente conduce în funcție de Președinte Societatea Medicilor de Familie. D-nul prof. Grigore Bivol a contribuit mult la dezvoltarea gastroenterologiei în Republica Moldova. Pregătirea științifico-pedagogică prof. G. Bivol a efectuat-o la Moscova, unde și-a susținut teza de doctor în medicină „Influența terapiei dietetice asupra funcției de secreție a stomacului la pacienții tineri cu ulcer”. Prof. G. Bivol este o persoană erudită, se deosebește prin acuratețe, cu o experiență clinică și științifică bogată. A publicat mai mult

de 80 lucrări științifice în țară și peste hotare. Sub conducerea D-nului Prof. Bivol a fost editat *Îndrumarul Medicinii de Familie* (533 pag.), care conține 5 capitole consacrate patologiei gastrointestinale și hepatice. D-nul prof. G. Bivol este autor a 4 elaborări metodice consacrate alimentației în bolile digestive, diagnosticului și tratamentului maladiilor stomacului, esofagului, ficatului. Sub conducerea prof. G. Bivol în domeniul gastroenterologiei au fost susținute teze de doctor în medicină de următorii discipoli:

Alexandru Babin (conf.) „Большие и множественные язвы (особенность патогенеза, эндокринно-иммунологический статус, лечение и профилактика”, 1993.

Victoria Cereș (conf.) „Acupunctura în profilaxia recidivelor ulcerului duodenal”, 1999.

Ana Scorpan (conf.) „Corelațiile clinice, endoscopice și morfologice în boala de reflux gastroesofagian”, 2005.

D-nul **Ivan Butorov**, d.h.ș.m., profesor, savant ilustru, pedagog și clinicist experimentat. A colaborat activ și permanent cu savanții din Rusia (Moscova, Sankt-Petersburg). Aria principală de interes științific pentru prof. I. Butorov a fost pulmonologia și cardiologia. El a introdus aportul valoros și în domeniul gastroenterologiei și hepatologiei. În domeniul gastroenterologiei au fost publicate mai mult de 50 lucrări științifice, au fost obținute 2 brevete de invenție, au fost elaborate 2 îndrumări metodice. Sub conducerea prof. I. Butorov au fost susținute 3 teze de doctor în medicină în domeniul gastroenterologiei:

Svetlana Nichita „Gastropatiile în boala cronică obstructivă a plămânilor: criteriile clinice și de diagnostic”, 2009 (conducător științific).

Natalia Antonova „Particularitățile evoluției clinice și tratamentul complex al ulcerului duodenal la pacienții vîrstnici”, 2007 (conducător științific).

Ludmila David „Corecția farmacologică a dereglărilor metabolice la bolnavii cu steatohepatita non-alcolică”, 2010 (consultant științific).

D-nul **Constantin Babiuc (1939-2014)**, d.h.ș.m., profesor, a fost dascălul medicinii interne, unul dintre întemeietorii medicinii autohtone, cercetător ilustru, pedagog experimentat și clinician excelent, Om cu Literă Mare. D-nul prof. Constantin Babiuc a condus din anii 1987-2007 catedra Boli interne nr.1. A participat activ la traducerea din limba rusă în limba română a manualului de Boli interne sub redacția F. Comarov, V.Kukes, A.Smetnev (vol.1, 1999 – 453 p., vol 2, 2000 – 370 p.). Din inițiativa profesorului Babiuc și cu contribuția colectivului de autori, specialiști calificați în domeniu, a fost editat primul manual de medicină internă (două volume, 2007, reeditat în 2008) în Moldova. Bolile tractului digestiv și cele ale rinichilor, articulațiilor și țesutului conjunctiv au fost descrise în volumul II. Sub conducerea D-nului prof. Constantin Babiuc au fost susținute 2 teze de doctor în medicină în domeniul gastroenterologiei:

Sergiu Popa „Particularitățile clinico-imunologice și evolutive ale bolii ulceroase a duodenului în condiții de stimulare imună nespecifică”, 1995.

Maria Rusu „Particularitățile clinice și hormonal imunologice în evoluția și tratamentul bolii ulceroase a stomacului și duodenului la femei”, 1999.

Este autorul monografiei „Ulcerul gastric și duodenal”,

1999, 317 p., de asemenea 2 recomandări metodice și 22 articole în domeniul gastroenterologiei. Prof. C. Babiuc a contribuit nu doar la dezvoltarea gastroenterologiei, dar și a Medicinii interne în Moldova. Din anul 1993 a fost secretar științific al Comisiei de Probleme în Medicina Internă. Este autor al lucrării fundamentale în reumatologie, a publicat mai mult de 200 articole în țara noastră și peste hotare.

D-nul Ion Țibîrnă, d.h.ș.m., profesor universitar, poate fi numit pilonul medicinei interne din Republica Moldova, în special, în domeniul gastroenterologiei. El este un savant ilustru, de o vastă erudiție, pedagog experimentat și clinicist de performanță. Noi îl cunoaștem ca persoană binevoitoare, receptivă. Prof. Ion Țibîrnă este permanent implicat în pregătirea cadrelor științifice, la formarea lor ca savanți. Prof. Ion Țibîrnă conduce catedra de Medicină Internă a USMF "Nicolae Testemițanu" din 1988 și pînă în prezent. Colectivul condus de prof. I. Țibîrnă are ca direcție prioritară în activitate studiarea problemelor de diagnostic și tratament al bolilor stomacului și pancreasului. Domnia sa a publicat 3 monografii, peste 200 de lucrări științifice în medicina fundamentală și clinică și a elaborat 18 îndrumări metodice. El este autorul a 3 brevete de invenție și peste 30 de inovații. Sub conducerea prof. Ion Țibîrnă au fost susținute 2 teze de doctor în medicină:

Ion Arteni „Particularitățile clinico-evolutive și de tratament ale ulcerelor duodenale multiple”, 2001.

Elena Creangă „Studierea heterogenității genomice a helicobacter pylori în ulcerul gastroduodenal și considerații medicamentoase”, 2007.

D-nul Sergiu Matcovschi, d.h.ș.m., profesor universitar, este o personalitate distinsă, se deosebește prin nivelul înalt de pregătire în medicina internă, inclusiv în pulmonologie și cardiologie. El a efectuat studiile la doctorantură și postdoctorantură în Institutul de Pulmonologie în Sankt-Petersburg. Calitățile umane ale prof. S. Matcovschi se disting prin inteligență și modestie. Ultimii ani Prof. Matcovschi este preocupat de problemele hepatologiei. Din 2000 până în 2010 a fost șef de catedră de Medicină Internă. În prezent prof. S. Matcovschi este Președinte al Departamentului Medicina Internă, șef Clinică Medicală nr.1, șef Disciplină Medicina Internă – sinteze clinice, la USMF „Nicolae Testemițanu”. Din 2010, D-nul prof. S. Matcovschi este Președintele Seminarului Științific Boli Interne, Președintele Comisiei Metodice Boli Interne. Este autor la 240 articole, inclusiv 36 în domeniul gastroenterologiei, 1 brevet, 1 ghid, 1 elaborare metodică. Prof. S. Matcovschi colaborează activ cu savanții din alte țări – România, Germania, etc. Pe D-nul prof. S. Matcovschi îl cunoaștem ca un savant, pedagog și clinician demn de urmat. Prof. Sergiu Matcovschi a pregătit 8 doctori în medicină în diferite domenii ale medicinei, inclusiv în gastroenterologie:

Lilia Vlasov „Particularități hemodinamice și funcționale ale rinichilor în ciroza hepatică”, 2012.

Tcaciuc Eugen – teza de doctor habilitat pe tema „Hemodinamica centrală, pulmonară, hepatică și renală la pacienții cu ciroza hepatică (etapa de finisare).

Medvețchi-Munteanu Diana teza de doctor în medicină tema „Starea ventilației și hemodinamicii pulmonare la pacienții cu ciroza hepatică” (etapa de finisare).

Ariile de interes științific ale Prof. S. Matcovschi includ și

alte direcții ale medicinei interne. Sub conducerea Domniei sale au fost susținute tezele:

Nicolenco Ion „Tuberculoza pulmonară în practica internistului: erori de diagnostic”, 2007 (conducător);

Dumitraș Tatiana „Unele aspecte etiologice, clinic-evolutive și de tratament antibacterian în pneumoniile comunitare”, 2008 (conducător);

Țernă Eudochia „Tratamentul bronhopneumopatiei cronice obstructive cu bronhodilatatoare”, 2008 (conducător);

Talmaci Cornelia „Particularitățile clinico-evolutive ale pneumoniilor la bolnavii cu diabet zaharat”, 2008 (conducător);

Blaja-Lisnic Natalia „Pneumoniile comunitare la vîrstnici: particularități etiologice, clinice, paraclinice și de evoluție a bolii”, 2009 (conducător);

David Aliona „Calitatea vieții pacienților la diverse etape de evoluție a bronhopneumopatiei cronice obstructive”, 2013 (conducător);

Tcaciuc Angela „Aspecte de tratament al bronșitei cronice obstructive cu mucolitice și expectorante”, 2014 (conducător);

Martiniuc Constantin „Diagnosticul precoce și tratamentul hipertensiunii pulmonare în bronhopneumopatia obstructivă cronică și patologia mixtă cardio-pulmonară” dr.hab.med. (etapa de finisare).

D-nul Valeriu Istratii, profesor, d.h.ș.m., este un clinicist ilustru, unul dintre fondatorii semiologiei autohtone – fundamentul medicinei interne. D-nul profesor se află în fruntea catedrei de semiologie din anul 1998. Prof. V. Istratii se distinge prin cunoștințe complexe și vaste în diferite domenii ale medicinei interne, cum este cardiologia, dar este și specialist în angiografie, genetică medicală. V. Istratii s-a format ca specialist de forță în medicina internă datorită școlii de medicină din Harcov (academicianul Malai). Activitatea științifică a D-nului prof. V. Istratii se deosebește prin cercetări originale. Domnia sa este un pedagog eminent și clinicist experimentat. Ultimii ani în ariile de interes științific ale prof. V. Istratii au apărut gastroenterologia și hepatologia. În domeniul gastroenterologiei profesor V. Istratii a publicat 16 lucrări științifice și a elaborat două indicații metodice. Sub conducerea Dumnealui au fost susținute tezele consacrate problemelor gastroenterologiei și hepatologiei:

Gabriela Gorea „Anticorpi antifosfolipidici în hepatitele cronice”, 2003, (consultant științific).

Ludmila Condrățchi „Modificările clinico-metabolice și corecția lor la pacienții cu encefalopatia în ciroza hepatică”, 2009, (conducător științific).

Alina Scurtu „Particularități clinico-evolutive a bolii de reflux gastroesofagian în raport cu metabolismul și polimorfismul genetic a oxidului nitric”, 2014, (conducător științific).

D-nul Nicolae Bodrug, profesor, d.h.ș.m., șef de Disciplina Boli ocupaționale, șef de Clinică medicală. Profesor Nicolae Bodrug este cunoscut ca un savant de erudiție largă în diferite domenii ale medicinei interne: cardiologie, pulmonologie, boli ocupaționale. D-nul prof. Nicolae Bodrug colaborează mult cu savanții de peste hotare (România, Rusia). Ultimele decenii prof. Nicolae Bodrug este preocupat de aspectele mai puțin cunoscute și studiate ale gastroenterologiei moderne. A implementat în practică metode originale de tratament ale bolilor tractului digestiv și hepatice, folosind ozonoterapia. Se deosebește prin măiestrie pedagogică și capacitatea de

rezolvare a situațiilor clinice complicate. Sub conducerea Prof. N. Bodrug a fost susținută teza de doctor în medicină :

Eugen Cobileanschi (conf.) „Hemodinamica centrală, circuitul enterohepatic, microcirculația la bolnavii cu boala ulceroasă și schimbările lor în procesul tratamentului”.

Prof. Nicolae Bodrug a publicat 2 monografii foarte interesante și utile pentru practica medicală: „Ulcerul duodenal: patogenia, diagnosticul, tratamentul” și „Eficacitatea terapiei cu ozon în medicină”, 2012, 116 pagini. D-nul profesor N. Bodrug a elaborat 5 brevete de invenții, 24 indicații metodice pe cele mai importante patologii în domeniu gastroenterologic. El este autor a peste 76 publicații științifice în RM și peste hotare.

D-na Vlada-Tatiana Dumbrava, profesor, d.h.ș.m., Om Emerit. După absolvirea, în 1964 a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău a activat (1964-65) ca medic endocrinolog ordinator la Spitalul Clinic Republican pentru copii, iar în anii 1965-1967 – la SCR nr.1 ca endocrinolog. În 1971 susține teza de doctor în medicină, consacrată diabetului zaharat și funcției hepatice, apoi continuă activitatea științifică în problemele diabetului zaharat și a patologiei hepatice. În 1974 devine docent la catedra Terapie a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău. Din perioada 1980-2012 a fost gastroenterologul principal al MS RM. Din 1987 până în prezent este Șef Disciplina Gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă. În 1990 fondează hepatologia neinfecțioasă în RM, contribuie la crearea secției de hepatologie la SCR. În 1990 a fost fondator al Laboratorului de Gastroenterologie, în prezent este conducător științific și cercetător principal pe diferite proiecte naționale și internaționale. În 1993 susține teza de doctor habilitat în medicină. Din 1995-2005 – Președintele Comisiei științifico-metodice de Medicină Internă. Din 1999 din inițiativa și sub conducerea Domniei sale a fost creată asociația medicală “Hepateg”, a cărei Președinte este până în prezent. Academician al academiei “MAHEB” din Sankt-Petersburg.

Este autor a peste 500 lucrări științifice din țară și peste hotare, dintre care 12 cărți (manuale, ghiduri). Este autor a 11 brevete de invenție. A organizat mai mult de 16 conferințe, 4 congrese de gastroenterologie naționale cu participare internațională. Domnia sa acordă atenție deosebită pregătirii cadrelor și formării specialiștilor. La baza clinicii trec pregătirea medicilor rezidenți, secundari clinici, doctoranzi. Este posesor al ordinului Gloria muncii, medalie Dimitrie Cantemir Diplomelor de Onoare și a Diplomei AGPI al MSR, Academiei de Științe, Guvernului RM, Comisiei superioare de atestare, pentru activitatea fructuoasă în medicină. Prin activitatea sa permanent contribuie la prosperarea științei medicale. Sub conducerea prof. V. Dumbrava au fost susținute 3 teze de doctor habilitat în medicină:

Penu Aurel „Diagnosticul cu ultrasunete în medicina practică”, 1995.

Curocichin Ghenadie „Complexul dereglărilor metabolice la pacienți hipertensivi caracteristica clinico-genetică”, 2009.

Țurcan Svetlana „Colita ulceroasă nespecifică: particularitățile demografice, clinico-biologice, evolutive și managementul pacientului”, 2013.

Sub conducerea prof. V. Dumbrava au fost susținute 24 teze de doctor în medicină:

Bogulean Mina „Влияние комплексного лечения с применением оксигенотерапии на показатели функционального состояния печени у больных хроническим активным гепатитом”, 1989.

Țurcan Svetlana „Particularitățile clinico-imunologice în hepatitele cronice ale bolnavilor din diferite zone ecologice ale Moldovei”, 1995.

Iuc Victoria „Particularitățile clinico-biochimice și imunogenetice ale sclerodermiei sistemice”, 1995.

Bivol Eugenia „Aspecte clinice și imunobiochimice ale pielonefritelor cronice”, 1996.

Znagovan Alexandru „Elaborarea tehnologiei și cercetarea comprimatelor cu fibre vegetale tip-ES”, 1997 (consultant).

Cușnir Valeriu „Клиника, диагностика, патогенез и лечение заболеваний глаз, ассоциированных с инфицированностью вирусом гепатита В”, 2001 (consultant).

Adauji Stela „Aspecte farmaceutice și economice ale utilizării medicamentelor în tratamentul hepatitelor”, 2002 (consultant).

Gorea Gabriela „Anticorpii antifosfolipidici în hepatitele cronice”, 2003.

Tcaciuc Eugen „Modificările hemodinamicii centrale și portale și corecția lor la pacienții cu ciroze hepatice”, 2003.

Moscalu Iurie „Starea funcțională a ficatului la pacienții cu hepatite cronice ce contactează cu un complex de pesticide”, 2003.

Mukhtar Abdulelah Saeid Al-Shargabi „Hepatita cronică C și funcția glandei tiroide”, 2004.

Berliba Elina „Unele aspecte ale funcției hepatice la persoanele cu intoxicație cronică cu alcool”, 2005.

Vengher (Romanciuc) Ina „Hepatite cronice în aspect psihosomatic”, 2005.

Barba Doina „Urticaria cronică recidivantă și starea funcțională a ficatului”, 2005.

Adela Țurcanu „Particularitățile clinico-imunologice la pacienții cu hepatită cronică virală C în asociere cu infecția herpesviridae”, 2006.

Ludmila Tofan „Particularitățile clinico-paraclinice în diagnosticul diferitelor forme ale pancreatitelor cronice”, 2006.

Podgurschi Lilia „Aspecte de utilizare a uleiului de semințe de struguri în tratamentul complex al ulcerului duodenal”, 2009 (consultant).

Condrățchi Ludmila „Modificări clinico-metabolice și corecția lor la pacienții cu encefalopatie în ciroza hepatică”, 2009 (consultant).

Taran Natalia „Unele particularități clinico-paraclinice în hepatite cronice virale în dependență de conținutul nitriților și nitraților în organism”, 2010.

Maev Svetlana „Dereglările homeostazei macro și microelementelor la bolnavii cu hepatita cronică virală C”, 2011.

Solomon Larisa „Impactul cirozei hepatice asupra sănătății populației Republicii Moldova”, 2014 (consultant).

Scurtu Alina „Particularitățile clinico-paraclinice a bolii de reflux gastroesofagian în raport cu metabolismul și polimorfismul genetic al sintazelor oxidului nitric”, 2015.

Cobiltean Lucia „Dereglările hemostazei și corecția lor în ciroza hepatică”, 2015.

O pleiadă de savanți tineri vor continua dezvoltarea gastroenterologiei în Republica Moldova:

Svetlana Țurcan (d.h.ș.m., conferențiar), a publicat monografia la subiectul colitei ulcerative, pregătește doctoranzi.

Eugen Tcaciuc (d.ș.m., conferențiar), este la etapa de finisare a tezei de d.h.ș.m., pregătește 2 doctoranzi (consultant este S. Matcovschi).

Iulianna Lupașco (d.ș.m., conferențiar, șef Laborator de Gastroenterologie), a publicat monografia consacrată patologiei hepatice, a finalizat teza de d.h.ș.m., este la etapa de presuștinere.

Savanți de perspectivă sunt: conf. Angela Peltec, Iurie Moscalu, Elina Berliba, Adela Țurcanu, Alexandru Babin, Inna Vengher. Avem speranța că ei vor continua dezvoltarea gastroenterologiei naționale.

Prosperarea activității clinice și științifice a fost imposibilă fără conlucrarea cot la cot fructuoasă cu medicii-șefi ai bazelor clinice ale universității, cu colegii de alte specialități.

Timofei Moșneaga, d.ș.m., conferențiar, „Medic al Poporului”, ex-Medic-Șef al Spitalului Clinic Republican a fost o personalitate distinsă, care a contribuit mult la dezvoltarea sistemului de sănătate în țara noastră. Este mare aportul Domniei sale și la dezvoltarea gastroenterologiei. Menționăm contribuția binevoitoare a medicilor-șefi Mihail Ouș, Sergiu Popa, Anatolie Cebotaru. Fără serviciile paraclinice de diagnostic este imposibilă activitatea gastroenterologiei terapeutice. Aducem sincere mulțumiri fondatorului endoscopiei naționale conferențiarului Vasile Guțu, pionerilor ecografiei din R Moldova: dr.hab.med. Aurel Penu, conf. Andrei Testemițanu. Gastroenterologii permanent colaborează cu specialiștii chirurghi, reanimatologi, ginecologi.

Ne amintim cu drag de chirurgii iluștri: **prof., d.h.ș.m., Vasiliu Pavliuc, prof., d.h.ș.m., Constantin Țibirnă**, prof., d.h.ș.m., Andrei Spînu, care au fost mereu alături de interniști, au efectuat intervenții chirurgicale complicate la pacienții cu maladii gastrointestinale și hepatice complicate. Astăzi cot la cot cu gastroenterologii muncesc distinși medici chirurghi: acad. Gheorghe Ghidirim, acad. Vladimir Hotineanu, prof. Vladimir Cazacov, prof. Andrei Hotineanu, prof. Eugen Guțu, prof. Gheorghe Anghelici și mulți alții.

Transplantul hepatic în Republica Moldova

Acad. Vladimir Hotineanu, prin energia, entuziasmul și erudiția sa enciclopedică, cu suportul colegilor din România (prof., Irinel Popescu, prof. Vlad Brașoveanu) și cu implicarea colectivelor de chirurghi, reanimatologi, transplantologi, hepatologi a reușit să implementeze, timp de 3 ani și acum efectuează cu succes transplantate de ficat în ciroza hepatică. Monitorizarea acestor pacienți (pre- și posttransplant) este efectuată de cercetătorul superior în Laboratorul de Gastroenterologie, d.ș.m. Natalia Taran.

Tratamentul antiviral în RM

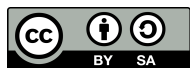
Numai datorită lucrului în comun cu profesorii și cu colectivele conduse de ei a fost posibilă implementarea în țara noastră din 1998 a tratamentului antiviral (cu preparate de interferon și mai apoi cu interferon Pegilat, ribavirină, telaprevir, telbivudină) al bolnavilor cu hepatite cronice și ciroze hepatice virale B, C, D. Au fost elaborate și implementate

în practica clinică preparatele autohtone: BioR, Pimistimulin, Pacovirin, Neomon-Hepa, pectina din mere. În stările grave, deseori incurabile este mare aportul reanimatologilor. Au rămas în amintire reanimatologii: prof., d.h.ș.m., Valeriu Ghereg, conf., d.h.ș.m., Victor Ciobanu. Astăzi lucrăm în comun cu medicii iscusiți, clinicieni experimentați și savanți iluștri cum este prof. univ., d.h.ș.m., Victor Cojocaru. Conlucrarea cu medicii ginecologi-obstetricieni este foarte strânsă în activitatea noastră, în cazurile de patologie hepatică la gravide. Ne amintim cu recunoștință de regretatul **acad., prof., d.h.ș.m., Eugen Gladun**. Astăzi solicităm ajutorul de la acad., prof., d.h.ș.m., Gheorghe Paladi, prof., d.h.ș.m., Ludmila Ețco, prof., d.h.ș.m., Olga Cernețki, prof., d.h.ș.m., Valeriu Friptu, și mulți alți medici ginecologi. Gastroenterologii și hepatologii interniști deseori au nevoie de sfatul și opinia epidemiologilor și medicilor infecționiști. Cu sentimente de recunoștință și respect ne amintim de fondatorii hepatologiei infecțioase: prof., d.h.ș.m., Isac Drobinskii, **prof., d.h.ș.m., Constantin Andriuța, prof., d.h.ș.m., Sava Țibuleac**. Cauza lor este continuată astăzi de savanții renumiți: prof., d.h.ș.m., Victor Pântea, prof., d.h.ș.m., Tiberiu Holban, prof., d.h.ș.m., Grigore Plăcintă, prof., d.h.ș.m., Galina Rusu. Avem o conlucrare permanentă cu iluștrii epidemiologi, microbiologi, virusologi: acad., prof., d.h.ș.m., Viorel Prisacari, acad., prof., d.h.ș.m., Valeriu Rudic, prof., d.h.ș.m., Constantin Spănu, prof., d.h.ș.m., Petru Iarovoi, prof., d.h.ș.m., Ion Băhnărel și mulți alții.

Progresul gastroenterologiei nu este posibil fără suportul și ajutorul specialiștilor în morfologie, biochimie, imunologie. Suntem recunoscători aportului acad., prof., d.h.ș.m., Eremia Zota, prof., d.h.ș.m., Valentin Gudumac, prof., d.h.ș.m., Lucia Andrieș, prof., d.h.ș.m., Serghei Ghinda. Este mare contribuția farmaciștilor și farmacologilor. Ne amintim de regretații acad., prof., d.h.ș.m., Vasile Procopișin, prof., d.h.ș.m., Boris Parii. Astăzi colaborăm cu acad., prof., d.h.ș.m., Victor Ghicavii, prof., d.h.ș.m., Veaceslav Gonțear, prof., d.h.ș.m., Anatol Nisteanu, prof., d.h.ș.m., Eugen Drug, prof., d.h.ș.m., Vladimir Safta. Există multe situații clinice dificile când avem nevoie de ajutorul consultativ al medicilor de alte specialități.

Apreciam contribuția și ajutorul: acad., prof., d.h.ș.m., Corcimar Ion, acad., prof., d.h.ș.m., Stanislav Groppa, prof., d.h.ș.m., Liliana Groppa, prof., d.h.ș.m., Valeriu Revenco, prof., d.h.ș.m., Eleonora Vataman, prof., d.h.ș.m., Caraușprof., d.h.ș.m., Victor Botnaru, prof., d.h.ș.m., Iavorschi Constantin, prof., d.h.ș.m., Lacusta Victor, prof., d.h.ș.m., Gavriliuc Mihail, prof., d.h.ș.m., Nacu Anatol, prof., d.h.ș.m., Revenco Mircea, prof., d.h.ș.m., Eugen Bendelic, prof., d.h.ș.m., Valeriu Cușnir, prof., d.h.ș.m., Zapuhlîh Grigore, prof., d.h.ș.m., Rotaru Natalia, prof., d.h.ș.m., Tănase Adrian și mulți alți colegi. Progresul științelor medicale, inclusiv al gastroenterologiei, funcționarea sistemului de sănătate, nu este posibilă fără un management adecvat. În permanență avem suportul profesorilor: prof., d.h.ș.m., Constantin Iațco, prof., d.h.ș.m., Larisa Spinei, prof., d.h.ș.m., Oleg Lozan.

Toate cele expuse ne vorbesc despre lucrul enorm efectuat în trecut și care astăzi continuă, lucrul în comun al întregului colectiv de savanți și medici, care a contribuit și va contribui pe viitor la dezvoltarea medicinei, inclusiv a gastroenterologiei naționale.



ROLUL ABORDĂRII MULTIDISCIPLINARE A STRICTURILOR POSTOPERATORII A CĂII BILIARE PRINCIPALE

THE ROLE OF MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE POSTOPERATIVE BILE DUCT STRICTURES

РОЛЬ ИНТЕРДИСЦИПЛИНАРНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ СТРИКТУР МАГИСТРАЛЬНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПРОТОКОВ

Alexandru Ferdohleb¹

¹ Conferențiar universitar, Catedra 2 Chirurgie USMF „N. Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Managementul chirurgical multidisciplinar adresat pacienților cu leziuni biliare și stricturi biliare benigne este o problemă actuală de discuție și trezește actualmente multe direcții de cercetare științifică. Scopul studiului dat a fost de a sistematiza experiența noastră în tratamentul cu leziuni biliare ce au evoluat în stricturi biliare benigne, analizând în complex rezultatele atât imediate cât și cel la distanță.

Metode. În perioada 1989-2015, în Clinica 1 Catedra 2 Chirurgie a USMF „N. Testemițanu” au fost spitalizați 203 pacienți cu stricturi iatrogene a căii biliare. Evaluarea clinică a bolnavilor a inclus câteva etape consecutive: 1) stabilirea momentului de lezare biliară și efectuarea intervenției reparatorii sau de drenare a arborelui biliar; 2) etapa operației reconstructive; 3) etapa evaluării postoperatorii la distanță. În cazul stricturilor biliare, după cuparea icterului și a infecției biliare, am efectuat operații reconstructive bilio-jejunale în dependență directă de nivelul obstacolului, preferând ansa izolată în Y a la Roux.

Concluzii. Stricturile iatrogene ale căii biliare principale au avut o evoluție complicată, cu multe intervenții chirurgicale, necesitând numeroase internări. Necesită eforturi esențiale și acuratețe diagnostică pentru a depista în timp oportun și a preveni complicațiile septice locale. În prima etapă s-a recurs la decompresia arborelui biliar prin intermediul operațiilor reparatorii, iar după cuparea procesului inflamator, cel puțin, peste 3 luni am realizat reconstrucția bilio-digestivă. Acești pacienți au necesitat un program complex, multidisciplinar de monitorizare și analiză la distanță a stării de sănătate.

Cuvinte cheie: leziune biliară iatrogenă, strictură biliară, colecistectomie laparoscopică

Summary

Multidisciplinary surgical management addressed to patients with biliary lesions and benign biliary strictures is a current issue for discussion and brings up several research directions. The purpose of this study was to systematize our experience in the treatment of biliary lesions which evolved as benign biliary strictures, analyzing as a complex both immediate and remote results.

Methods. During 1989-2015, there were hospitalized 203 patients with iatrogenic strictures of biliary ducts in 1st Clinic, 2nd Chair of Surgery of SMPhU “N. Testemițanu”. Clinical evaluation of patients included several consecutive steps: 1) timing of biliary injury and performing reparatory or drainage of biliary tree operation; 2) reconstructive operation; 3) remote postoperative evaluation. In case of biliary strictures, after stopping the jaundice and biliary infection, there were performed reconstructive bilio-jejunal operations, preferring the isolated loop en Y a la Roux, depending directly on obstacle level.

Conclusions. Iatrogenic stricture of bile ducts had a complicated evolution, with many operations, requiring many hospitalizations. It requires considerable effort and diagnostic accuracy to detect in a timely manner and prevent local septic complications. During first step decompression of the biliary tree through reparative operations was performed, and at least after 3 months after stopping the inflammatory process, biliary-digestive reconstruction was performed. These patients required a complex, multidisciplinary analysis and remote health monitoring.

Keywords: iatrogenic biliary injury, biliary stricture, laparoscopic cholecystectomy

Резюме

Интердисциплинарная хирургическая тактика лечения пациентов с доброкачественными стриктурами желчных протоков, является актуальным вопросом для научных исследований. Целью данной работы было систематизация опыта лечения желчных повреждений, приведших к образованию доброкачественных стриктур желчных протоков в призме анализа непосредственных результатов послеоперационного периода и в отдаленном этапе.

Методы: За период 1989-2015 гг., в Клинике 1, кафедры хирургии №2, ГУМФ им. «Николае Тестемитану» было госпитализировано 203 пациента с ятрогенными стриктурами желчных путей. Тактика лечения пациентов включало несколько последовательных шагов: 1) первый этап включал диагностику повреждения протока и восстановительная операция с наружным дренированием желчного дерева; 2) на втором этапе приступали к реконструктивному восстановлению желчного оттока в кишечнике; 3) длительное послеоперационное наблюдение и разрешение осложнений. В случае билиарных стриктур, после купирования желтухи желчевыводящих инфекций, мы провели реконструктивные операции в прямой зависимости от уровня стриктуры, предпочитая билио-еюнальное соустье на изолированной петле по Ру.

Выводы. Ятрогенные стриктуры желчных протоков имеют сложное развитие, с большим числом операций, требующих многочисленных ре-госпитализаций. Необходимо приложить усилия, чтобы обнаружить своевременно и предотвратить септические осложнения. На первом этапе будет использована декомпрессия желчевыводящих путей, и после того, как будет купирован воспалительный процесс, через 3 месяца будет выполнена реконструктивная операция на желчном дереве. Эти пациенты требуют комплексного, многопрофильного мониторинга и дистанционно-временный анализ состояния здоровья пациентов, перенесших реконструктивные вмешательства.

Ключевые слова: ятрогенная травма желчевыводящих путей, билиарная стриктура, лапароскопическая холецистэктомия

Introducere

Leziunea căii biliare principale (CBP) în timpul colecistectomiei laparoscopice, sau tradiționale reprezintă cea mai severă complicație, care poate apărea în timpul acestor intervenții. Leziunea iatrogenă a CBP generează o creștere importantă a morbidității și mortalității postoperatorii, lungeste spitalizarea și influențează esențial costurile financiare, determinând frecvent litigii juridice și administrative. Leziunile de duct biliar reprezintă o provocare extraordinară pentru serviciile chirurgicale, care necesită o abordare multidisciplinară la nivel de centre terțiare, pentru o gestionare optimă și prevenire a complicațiilor majore. Dacă leziunea este nerecunoscută la timp sau a fost gestionată necorespunzător, atunci survin complicații grave, cum ar fi colangita, ciroza biliară, și hipertensiunea portală. Este deja demonstrat faptul, că ciroza biliară secundară se instalează la 3-7 ani de evoluție a procesului sclerogen, prin prezența obstrucției biliare cronice, la care se adaugă puseele frecvente de angiolit. Aceste complicații presupun și costuri considerabile la tratament, pierderea locului de muncă, și un handicap de lungă durată. [1, 2, 3, 6, 11, 12]

Până la era laparoscopică frecvența leziunilor căilor biliare, ca urmare a unei colecistectomii tradiționale, pe parcursul ultimilor decenii a fost un indice constant și era echivalat cu un caz la 300-500 operații (0,2-0,3%). [1, 3, 4] Introducerea colecistectomiei laparoscopice a fost urmată de o creștere de 2-5 ori a frecvenței leziunilor iatrogene, fapt marcant mai ales în perioada de "învățare" a tehnicii laparoscopice. [2, 6, 7, 17] Nu trebuie neglijat faptul că există relativ frecvent situații operatorii în care colecistectomia e dificilă și riscantă, uneori imposibilă. Este nevoie ca chirurgul să acumuleze o experiență operatorie mare pentru a putea aprecia la timp dificultățile tehnice pe care o situație concretă le ridică în timpul intervenției. Această tehnică a mai schimbat și caracterul mecanismelor leziunilor căilor biliare și a mărit gravitatea acestora. A crescut ponderea leziunilor înalte cu mare deficit de materie biliară. Au apărut leziuni motivate de efectul diatermocoagulării excesive. Am remarcat apariția leziunilor combinate atât a căilor biliare, cât și a vaselor sanguine. S-a remarcat că, pe măsura acumulării experienței operatorii, această complicație scade ca frecvență, dar nu dispăre ca problemă chirurgicală. [5, 9, 11, 16, 18]

În mod tradițional, chirurgia este standardul de aur

pentru gestionarea leziunilor biliare. Recent, diverse metode de intervenție endoscopică și radiologică au ocupat rolul lor important în gestionarea chirurgicală a acestor pacienți, astfel au permis o abordare mai puțin invazivă, cu rate mult mai reduse în morbiditatea tratamentului chirurgical. Rezultatele managementului multidisciplinar al leziunilor biliare iatrogene s-au dovedit a fi mai bune, atunci când astfel de leziuni sunt gestionate în centre specializate în chirurgia hepatobiliară. [11, 12, 13, 14]

Apogeul managementului unei stricturi biliare este restabilirea fluxului biliar în tractul gastro-intestinal printr-o derivație bilio-digestivă care previne colangita de reflux, nămolul biliar de stază și formare a calculilor biliari, re-strictură de cale biliară, sau leziuni hepatice cronice progresive. Reconstrucția chirurgicală are supremație față de care alte tehnici, cum ar fi cea percutanată sau endoscopică (dilatarea cu balon, sau stentarea). Hepaticojejunostomia (HJA) este standardul de aur în soluționarea reconstructivă a stricturilor biliare. Principiile chirurgicale cheie asociate cu o reconstrucție de succes a stricturii biliare sunt expunerea de țesuturi sănătoase, bine vascularizate ale bontului biliar, care drenează întregul ficat, și pregătirea unui segment corespunzător de intestin (cel mai adesea un braț a ansei Roux de cel puțin 80 cm) pentru a afrontare fără tensiune la nivel de anastomoză mucoasă la mucoasă. [14, 15, 16]

Datele a mai multor centre terțiare ne prezintă mortalitatea postoperatorie variată de la 5% până la 8%. [18, 14, 13] În ultima decadă, odată cu perfectarea tehnicilor chirurgicale și managementul adresat stricturilor biliare, există o scădere considerabilă a mortalității operative cu multe serii mari de raportare la zero a deceselor perioperatorii. [16, 19, 20] Factorii care afectează în mod negativ supraviețuirea sunt vârstă, operații reconstructive repetate, condiții medicale comorbide semnificative, sepsisul biliar, și ciroza biliară secundară. [11, 14, 18]

Materiale și metode

În acest studiu au fost studiate 203 cazuri cu leziuni biliare iatrogene, secundare a colecistectomiilor laparoscopice sau tradiționale, rezecții gastrice, care au evaluat spre formarea stricturilor postoperatorii de cale biliară principală. Toate cazurile au fost tratate și operate în Clinica de Chirurgie Nr.2 în perioada anilor 1989-2015 (fig.1).

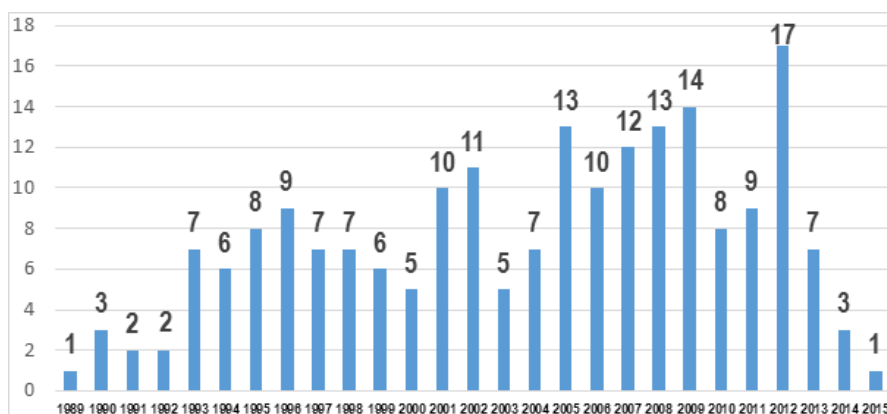


Figura 1. Distribuția pe ani a cazurilor evaluate

Pacienții au fost transferați în clinică în cea mai mare parte din alte servicii chirurgicale naționale. Am analizat momentul depistării nemijlocite a leziunii arborelui biliar, urmat de etapa reparatorie, ce a avut drept scop restabilirea integrității

arborelui biliar cu elemente de plastic de perete biliar și drenare a căii biliare atât în exterior cât și interior. Etapa este asociată cu asanarea complicațiilor septic locale, a sepsisului biliar, a icterului, și corecția funcției hepatice. Această perioadă este

urmată de un interval de timp de peste 3 luni, care, în unele cazuri mai dificile, au depășit și termenul de 6 luni chiar până la 12 luni, unde pacienții primesc îngrijiri pe locul de trai și tratament pregătitor pentru etapa reconstructivă.

Sexul pacienților ne prezintă o preponderență a leziunilor biliare la femei cu un raport de F/B=4,49/1, ce corespunde proporțional cu numărul colecistectomiilor efectuate. În schimb, pacienții de sex masculin prezintă mai frecvent colecistite cu grad de dificultate mai major, colecistite gangrenoase, distructive cu abcese perivezicale, prezentând un raport de B/F=76%/40% dintre cazuri. În lotul de studiu 93 (45,8%) de pacienți cu leziuni biliare au suferit o intervenție chirurgicală pentru o colecistită acută. Inflamația și edemul au făcut ca țesuturile să fie mult mai friabile, elementele vasculo-biliare mult mai greu de identificat și astfel întreaga zonă a triunghiului Calot mult mai vulnerabilă.

Vârsta pacienților a prezentat o medie de 49,13±0,89 ani, prezentând cu prevalare populația aptă de muncă, ce evident a avut un impact social deosebit. Limita de vârstă a variat între limitele de 21-78 de ani, și a inclus practic toate nivelurile de vârstă. Ponderea pacienților cu vârsta de până la 50 de ani a fost practic de 50% din cazurile prezentate.

Leziuni iatrogene în 91 (44,8%) dintre cazurile au fost secundare unei colecistectomii tradiționale. De regulă sunt cazurile de colecistită acută distructivă sau de situațiile de fibroză majoră cu deformarea a raportului dintre colecist și complexul vasculo-biliar. Este vorba de aderențele fibroase, dure, care generează în timpul viscerolizei o sângerare importantă. Complexitatea majoră a cazurilor a impus să fie rezolvate din acces tradițional, deseori în ore de noapte cu relaxare anestetică necorespunzătoare, cu acces dificil în spațiul subhepatic, la care se și mai adaugă o posibilă incizie inadecvată după dimensiuni. În 107 (52,7%) cazuri leziunile au fost secundare la colecistectomiile laparoscopice. Situațiile date mai des sunt motivate de colecistite scleroatrofice, anomalii anatomice, de hemoragii intraoperatorii. Rezecția gastrică pentru ulcere caloase complicate cu penetrație a cauzat leziune iatrogenă doar în 5 (2,5%) cazuri. Cazurile luate în studiu au fost repartizate după cauza leziunii arborelui biliar (Tabelul 1). Evaluarea statistică a timpului când au avut loc leziunile ne-a permis să elucidăm prezența și unui alt fenomen, ce posibil a facilitat apariția leziunii. Am denumit acest fapt ca factorul uman și anume oboseala periodică. Aceasta este cumulativă și prevalează de obicei înainte de concediul tradițional, atingând maximumul, sau înainte de vacanțele de iarnă sau primăvară. Desigur că fenomenul oboselii doar putea să faciliteze dar nu să fie un factor decisiv în producerea leziunii de cale biliară. Nu am observat vreo deosebire semnificativă între genul pacienților. La general este un fenomen unic.

Tabelul 1

Cauzele leziunilor de arbore biliar (n=203)

Cauza leziunii	Frecvența	Procentaj	Procentaj valid
Anomalie anatomică	9	4,4	4,4
Colecistită acută calculoasă, plastron	93	45,8	45,8
Colecistită scleroatrofică	47	23,2	23,2
Fibroză infundibulară	25	12,3	12,3
Hemoragie intraoperatorie	24	11,8	11,8
Ulcer cronic penetrant	5	2,5	2,5
Total	203	100,0	100,0

Leziunile au inclus secțiuni complete sau parțiale ale canalului biliar principal și leziuni ale canalelor hepatice drept și stâng. După clasificarea lui Strasberg în 98% au fost leziuni majore ale claselor D-E. Leziunile au fost grupate în cele cu lezare integrală a canalului biliar principal fie prin clampare, suturare sau transecțiune de CBP. Un alt grup au fost cele unde lezarea era parțială a CBP, chiar păstrându-se posibilitatea de comunicare cu porțiunea distală de CBP. Acest fapt are o importanță deosebită pentru o eventuală posibilitate de soluționare a blocului prin metode miniinvazive.

Dilatarea endoscopică cu balonașul este o tehnică endoscopică, ce ne-a permis protejarea țesuturilor canalului biliar și realizarea unei dilatări a sectorului îngustat, a fost realizată pe un lot de 31 (15,27%) din cazuri. Sesiunile de dilatare pot fi realizate în repetate rânduri, asigurând un flux biliar adecvat și eliminând semnele de hipertensiune biliară. În cazurile de stricturi cu țesuturi moi cu fibroză incipientă, dilatarea endoscopică poate fi unica metodă de tratament. Stentările endoscopice au completat arsenalul remediilor endoscopice, propunând soluționarea stricturilor parțiale biliare, leziuni punctiforme, sau tangențiale, leziuni parietale cu deficit local până la 20% din diametru cu bilioame locale localizate au fost realizate pe un lot de 21 (10,34%) pacienți. În leziunile biliare ne-a permis dirijarea fluxului biliar în duoden, controlul plăgii biliare endoscopic, iar biliomul drenat transcutan. Posibilitatea de introducere în stricturile biliare, după o dilatare endoscopică fie cu balon, sau bujare a unui conductor ne permite instalarea unui stent endoscopic. Aplicarea stentului ne va permite rezolvarea hipertensiunii biliare și a angiocolitei. Clinica noastră recomandă o stentare inițială cu un stent de 7 Fr, ca mai apoi după câteva zile să se treacă la un stent de 10 Fr. Opțiunea de tratament endoscopic pentru pacienții cu leziuni parțiale cu evoluție spre stricturi biliare postoperatorii, după părerea noastră include o continuă dilatare cu două, sau mai multe stenturi biliare 10 Fr până la 12 luni, obținând o pregătire excelentă pentru o operație reconstructivă.

Leziunile majore de clasele E s-au produs ca urmare a unei interpretări greșite a anatomiei locale și având în vedere faptul că au fost apanajul fibrozei infundibulare și a hemoragiilor motivate de variante diferite, non clasice ale arterei cistice și raportului ei cu ductul cistic. În leziunile de tip D a fost de regulă un colecist distructiv cu edem major în regiunea elementelor vasculo-biliare, cu o lipsă a unui raport anatomic normal, sau prezența unui colecist scleroatrofic cu amplasare intrahepatică cu schimbare severă a tabloului anatomic în regiunea triunghiului Calot. Deseori în aceste situații a fost necesitatea de utilizare cu zel de exces a electrocauterului, manipulând chiar pe peretele CBP, favorizând formarea unei escare pe viitor cu o eventuală bilioragie.

În tactica chirurgicală la ceastă etapă a importat foarte mult momentul când a fost constatată leziunea de cale biliară. Cel mai interesant este faptul că rezultatul la distanță este direct proporțional cu timpul depistării leziunii și tipului de lezare. Diagnosticarea în primele 24 de ore ne permite evitarea complicațiilor septice locale, progresarea icterului mecanic și a insuficienței hepatice. Am primit o apreciere imediată a leziunilor în 16 cazuri (7,9%) și un diagnostic întârziat în 187 (92,1%) de cazuri. Aprecierea imediată în cele 16 (7,9%) cazuri a permis evitarea complicațiilor septice, a angiocolitei în perioada postoperatorie. Diagnosticalele întârziate erau de regulă stabilite în secțiile chirurgicale din teritoriu, când era invitat specialistul

consultat din clinicele universitare. Analizând datele, putem constata că depistarea imediată nu ne-a făcut o corelație dintre leziunile totale sau parțiale. Observăm o prevalare a grupului cu depistare în intervalul de 4-7 zile. Este perioada când deja sunt complicații septice locale, peritonite biliare, icter mecanic vădit. Sunt pacienții unde clinica de evoluție imediată postoperatorie a fost vualizată, iar depistarea a fost deja la momentul instaurării unor complicații septice severe. Acest fapt este datorat specificului evolutiv al peritonitelor biliare, unde nu este caracteristică clinica hiperdinamică. Grupul unde leziunea a fost depistată la un termen de peste 8 zile sunt pacienții la care s-au dezvoltat fistule biliare externe, motiv de transfer într-un centru terțiar pentru stabilirea diagnosticului. Evoluția clinică la ei postoperator a fost satisfăcătoare, având doar eliminări bilioase pe drenul de siguranță. E de menționat, că la acești pacienți nu au evaluat complicații septice postoperatorii.

Implementarea chirurgiei laparoscopice a schimbat integral și mecanismul de lezare. În materialul nostru am constatat așa tip de lezări ca clipări totale, sau parțiale, transecții totale de CBP, sau leziuni prin electrocauterizare excesivă. La sigur că aprecierea nemijlocită o face doar chirurgul care realizează operația corectoare. Deseori intervenția este realizată în orele nocturne, în condiții de spitale de circumscripție. Detalierea mecanismului este vualizată din motive etice, sau procesului septic local, acest moment face dificilă o constatare statistică aprofundată. Am realizat o cercetare a tipului de leziune făcând o grupare în leziunile totale și parțiale, fapt ce a putut fi realizat prin analiza amplă a fișelor de observație, a protocoalelor operatorii, etc.

În lotul de studiu, 187 (92,12%) din cazuri au provenit din alte servicii chirurgicale, care au fost transferați în clinică. Experiența clinicii a fost de 16 (7,88%) cazuri de leziune, ce au constituit 0,05% din toate cazurile de colecistectomii operate în clinică în această perioadă. Indicația pentru operația reparatorie a fost pusă imediat după ce s-a adevărit suspiciunea de leziune. Operațiile au avut indicații de urgență chirurgicală, având drept scop restabilirea fluxului biliar, drenarea arborelui biliar și prevenirea complicațiilor septice majore. De obicei în clinică este primit un termen de până la 24 ore de la momentul stabilirii leziunii. Arsenalul intervențiilor reparatorii a inclus atât operații clasice precum plastii de CBP pe drenaj Kehr sau Robson, hepaticostomii externe cu microjejunostomii tip Delany, cât și intervenții miniinvasive endoscopice – dilatarea stricturii cu balonașul, stentări endoscopice etapizate.

O evoluție de tactică a survenit și în tehnicile endoscopice aplicate. Dacă în anii '90 se aplicau doar dilatări cu balonaș a sectoarelor compromise de CBP, uneori seriate, evitând progresia icterului și angiocolitei, apoi după anul 2000 a început implementarea pe larg a stentărilor endoscopice. La început se făceau doar stentări unice care mai apoi după 2006 au evaluat spre stentare seriate cu dilatări progresive de sector îngustat trecând la dimensiuni mai mari de stent, iar în perspectivă se recurge la stentare multiplă, ce permite o mai bună pregătire pentru intervenție chirurgicală reconstructivă. Nivelul în lotul nostru pe parcursul ultimilor cinci ani a crescut până la 15 (7,39%) cazuri, rezolvate cu succes prin această tactică.

Pentru diagnosticarea leziunilor biliare și evaluarea clinică s-a efectuat o serie de investigații: generale de laborator, teste biochimice, instrumentale (sonografie, ERCP, CTC, RMN, relaparoscopia). În testele de laborator, indicatorii de colestază și de funcție hepatică, cum ar fi bilirubina, fosfataza alcalină (FA),

gama-glutamyltranspeptidaza (GGTP), transaminaza alanină (ALT) și aspartat transaminaza (AST), sunt cele mai utile. La pacienții cu leziuni, stenoza biliară și colestază sunt crescuți parametrii: bilirubina serică, FA, GGT, indicii transaminazelor vor avea valori ca de obicei, dacă nu este afectat ficatul și nu avem citoliză. Niveluri ridicate ale transaminazelor indică deteriorarea parenchimului hepatic și dezvoltarea secundară a hipoalbuminemiei, sau a cirozei biliare. Timpului de protrombină prelungit apăsă ca urmare a funcției de sinteză hepatică deteriorată.

Orice reconstrucție de cale biliară trebuie să îndeplinească următoarele cerințe: a) excizia țesutului fibros din calea biliară proximală; b) realizarea unei anastomoză largi; c) prezența unei mucoase intacte, fără procese inflamatorii la toate 3600 a liniei de anastomoză; d) o bună vascularizare pe linia de sutură; e) lipsa tensiunii la linia de anastomoză. Orice chirurg trebuie să tindă ca aceste principii să fie respectate integral. La sigur că sunt și cazuri dificile, unde practic este imposibilă realizarea tuturor. Este cert că excizia țesutului cicatricial și excluderea tensiunii la nivel de anastomoză pot fi obținute aproape întotdeauna.

În situațiile când nu sunt respectate aceste principii, din motive de complexitate de caz, se recomandă de folosit tehnicile Hepp-Couinaud sau Smith Marlow. Aplicarea suturilor pe linia de anastomoză se va face de regulă termino-lateral față de ansă. Suturile atraumatice vor permite instalarea unei stomii într-un plan. După finisarea buzei posterioare, dacă calea biliară e mai mică de 15 mm e necesar de drenat obligatoriu gura de anastomoză. Experiența ultimilor decenii a permis refuzul de drenările de carcasă în „U”, ca fiind foarte traumatice, iar păstrarea lor îndelungată în arborele biliar facilitează colangita cronică și favorizează ciroza biliară. Folosirea acestora este foarte limitată și vizează cazurile unde este imposibil de aplicat o anastomoză funcțională, având un risc mare de stenoza la distanță. Actualmente sunt în vogă drenările de gură de anastomoză cu efecte bune hidrodinamice și cu aplicare minim traumatizantă pentru arborele biliar. În experiența noastră dăm prioritate procedurii Veolker. Folosim de regulă tuburi de silicon de dimensiuni 16 Fr. Durata aflării drenajului este individuală, de regulă nu depășește 6 săptămâni.

Pentru stricturile Bimuth tip I și II recurgem la o coledocojejunostomie end-to-side, folosind coledocul și ansa Roux, este deja o normă total recunoscută. În aceste situații de regulă dispunem de un bont destul de "lung", care bine se ajustează la mucoasa intestinală. Chirurgul are o rezervă în manevrele de preparare a bontului biliar pentru a aplica suturile doar pe țesut sănătos. În cazul a 82 (40,4%) din cazuri cu stricturi de tip I și tip II am apelat la coledocojejunostomie termino-laterală pe ansa izolată Roux cu o drenare a gurii de anastomoză după procedeu Veolker. La 16 (7,9%) din pacienți am avut o dilatare a coledocului de peste 2 cm și o situație favorabilă locală anatomică, ce ne-a permis de a ne abține de la drenajul transanastomotic.

Pentru stricturile înalte Bismuth tip III și IV realizarea hepatojejunostomiei se confruntă cu faptul că bontul biliar are dimensiuni mici, un proces de fibroză majoră. Pentru așa situații a fost propusă tehnica Hepp-Couinaud. Intraoperator se prepară marginea segmentului III hepatic și ligamentul hepatogastric. În locul trecerii ligamentului hepatogastric în fascia glisoniană se formează plăcuța hilară. Se prepară plăcuța hilară și prin intersecția ei se va ajunge la joncțiunea canalelor hepatice. Se va continua disecția pe canalul stâng, ultimul fiind maximal

dezgolit de țesuturi. Metoda se bazează pe faptul că canalul stâng de regulă este în afara parenchimului hepatic. Se va diseca țesutul fibros de la partea de jos a canalului hepatic comun. Bontul hepatic eliberat va permite realizarea metodei Petersen-introducerea în lumen a unei sonde metalice. Ultima va ușura la maximum evidențierea canalului stâng. După aceasta peretele anterior al ductului stâng se va inciza. Incizia se va începe de la joncțiunea canalelor în sus pe stângul. Manevra ne va permite să facem o gură de anastomoză adecvată după dimensiuni. Recurgem la o stomie latero-laterală cu suturi ordinare într-un singur plan. De regulă aceste derivații înalte necesită obligatoriu o drenare a gurii de anastomoză. Drenarea se va face pe un termen de 6 luni. De obicei tehnica Hepp-Couinaud permite o afrontare ideală a mucoaselor și evită stricturile de anastomoză la distanță. În experiența noastră această tehnică a fost folosită pe un lot 44,3 % din cazuri.

Cele mai dificile cazuri din punct de vedere tehnic au fost stricturile de tip IV – 15 (7,4%) cazuri. Dificultățile erau sporite de procesul cicatricial fibros prezent, de lipsa ductului hepatic comun și implicarea joncțiunii ductului hepatic drept și stâng în procesul cicatricial. Tehnica utilizată a permis individualizarea pediculului hepatic, apoi identificarea și disecția arterei hepatice până în hil, și secționarea plăcii hilare pentru a putea individualiza hepaticul drept și stâng cu identificarea și explorarea CBP cu exploratorul metallic. S-a recurs la montarea bihepaticojejunosomiei pe ansa exclusă în Y a la Roux cu drenarea obligatorie transanastomotică a ambelor canale hepatice după Voelker. Un principiu de bază pentru aceste anastomoze a fost aplicarea suturii atraumatice de tip PDS – 5/0 sau 6/0 într-un singur plan cu o afrontare minuțioasă a mucoaselor și excluderea totală a țesutului sclerotic inițial.

Rezultate

Stricturile iatrogene a căilor biliare sunt benigne doar histologic, altfel ele au un caracter clinic asemenea maladiilor maligne: tendință spre progresie, severe prin răsunetul lor general, dificil de corectat chirurgical și tendință de la recidivă, sunt prezente complicații severe postoperatorii. De aceea, menționăm că prima intervenție reconstructivă să fie radicală, rezolvând strictura.

Imediat postoperator am constatat complicații la 27 (13,3%) din cazuri. La unii pacienți am avut de regulă o combinație de complicații și anume a pneumoniei postoperatorii cu cazuri de supurație de plagă, persistența bilioragiei după 72 de ore postoperator cu evoluția a unei dehiscente parțiale de anastomoză, sau a dehiscentei parțiale cu supurația de plagă. Ele au fost motivate de prezența angiocolitei, a icterului mecanic tranzitor și a dificultăților tehnice la formarea anastomozei biliodigestive. Cel mai des am sesizat complicațiile pentru pacienții care au avut leziuni totale și au trecut prin peritonite biliare. Prezența țesutului fibros local în exces și a colangitei persistente au facilitat o evoluție clinică trenantă cu complicații imediate. Toate cazurile de complicații postoperatorii au fost soluționate conservativ și nu au necesitat intervenții chirurgicale repetate. Mortalitate postoperatorie la etapa operațiilor reconstructive nu a fost înregistrată, grație pregătirii preoperatorii, a decompresiunii adecvate a arborelui biliar și a terapiei intensive efectuate atât preoperator cât și postoperator cu corecția antibacterială, hepatoprotectoare și volemică. Mortalitatea generală pe lotul evaluat a fost de 5 (2,46%) cazuri. Cauza decesului nemijlocit au fost schimbările ireversibile la

nivel de parenchim hepatic cu evoluția hipertensiunii portale și a insuficienței hepatice grave. Decesul a survenit la distanță de operația reconstructivă prin hemoragii digestive superioare (datorate hipertensiunii portale în 3 cazuri), insuficienței hepato-renale (1 caz) și prin colangită severă cu insuficiență hepatică (1 caz).

Urmărirea postoperatorie a constat în control clinic, biochimic și ecografic la o lună, apoi la 3 luni, apoi la 6 luni și anual pentru o depistare eventuală a semnelor unei disfuncții anastomotice. Acolo unde erau aceste suspiciuni se apelau la investigații imagistice complexe precum CRMN sau CT. O parte din pacienți au fost urmăriți la spitalul raional sau orășenesc de circumscripție. Cel mai efectiv a fost legătura directă a fiecărui pacient cu Clinica de Chirurgie N2.

Complicații la distanță au fost marcate în 29 (14,3%) cazuri. Timpul apariției complicațiilor a fost variat de la caz la caz și a constituit o medie de $29,32 \pm 3,28$ luni de la operația reconstructivă cu DS de 17,37. În toate aceste cazuri episodice a fost tablou clinic de angiocolită, asociată cu icter tranzitor, episoade de colică biliară, frisoane. Realizarea unui program complex de evaluare a permis să constatăm în timp oportun cauza nemijlocită a complicațiilor survenite și să demonstrăm efectiv legătura cu derivațiile biliodigestive aplicate și stricturile biliare soluționate anterior.

Cel mai frecvent au fost cazurile de strictură a hepaticojejunoanastomozei, ce au fost remarcate în 24 (11,8%) cazuri. Situația clinică lămurită de un proces fibroplastic sever la nivel de gură anastomotică, ce a evaluat cu tabloul clinic de icter mecanic, episoade de angiocolită purulentă, insuficiență hepato-renală. Am avut 3 (1,5%) cazuri de formare de calcul de fir asociat cu strictură parțială de HJA. La acești pacienți la formarea anastomozelor s-a folosit mătasea 3/0 ca material de sutură, iar anastomoză a fost realizată în condiții tehnice dificile. La un pacient derivația bilio-digestivă s-a efectuat cu o ansă jejunală în Roux cu un braț mai mic de 50 cm. La distanță a evoluat un reflux major entero-biliar, ce a fost asociat cu o colangită de reflux cu episoade de icter tranzitor, frisoane, stări septice. Am avut un caz unde leziunea biliară a fost mixtă, vasculo-biliară, în etapa de corecție și drenare a arborelui biliar am constatat o asigurare adecvată prin colaterale a lobului hepatic vizat. După reconstrucție la un termen de 1 an pacientul a făcut un episod de hemobilie cu icter mecanic. Internat de urgență în clinică, unde la examenele instrumentale (CRMN și angio-CT) s-a constatat o strictură de anastomoză și o pseudoaneurizmă de ram drept a arterei hepatice cu erupere în arborele biliar. Toți acești pacienți au necesitat intervenții chirurgicale reconstructive repetate, cu rezultate postoperatorii bune, apreciate la distanță.

Discuții

Stricturile iatrogene a căilor biliare magistrale sunt caracterizate de un grad mare de severitate, cu tendință de localizare proximală în creștere pe parcursul ultimilor ani. Majoritatea intervențiilor reparatorii asupra căilor biliare și de drenaj temporar necesită o nouă intervenție de reconstrucție bilio-digestivă. [1, 3, 4]

În chirurgia stricturilor biliare benigne, reconstrucția sistemului biliar prin HJA a devenit o procedură standard. Anastomoză este realizată cu sutură contemporană într-un singur plan, mucoasă-la-mucoasă, folosind un braț jejunal Roux în Y. Ea s-a adeverit a fi de siguranță și fezabilă, chiar și

în reconstrucțiile înalte cu aplicarea simultană cu mai multe conducte biliare. [4, 11, 14]

La formarea HJA se aplică diferite tipuri de sutură a bontului biliar la intestin. O importanță deosebită o are distanța de aplicare a suturii, adâncimea de suturare, tipul suturii aplicate. Evoluția tehnologiei aplicării acestor anastomoze a fost în directă legătură cu evoluția materialului de sutură. În practica curentă anastomozele se realizează cu suturi ordinare, ce sunt trecute prin toate straturile. Acceptăm ca material de sutură PDS, Vicril 4/0-5/0. Punem accentul pe un ermetism bun, aplicând suturile cu un pas de 2-3 mm. Buza posterioară de regulă se aplică cu nodurile în lumen, iar cea anterioară cu cele în exterior. Linia de sutură este întărită cu suturi anterioare sero-seroase până la 5 la număr doar la necesitate. [20, 21]

Indiferent de nivelul bontului biliar, sutura de precizie mucoasă-la-mucoasă într-un singur plan de suturi întrerupte și plasarea de tuburi dren transanastomotoc realizează o anastomoză suficientă cu scurgeri de bilă rare sau stricturi la distanță. Este destul de important în timpul anastomozei înalte, hilare și fie drenat separat fiecare canal biliar. Rezultatul pe termen lung pentru aceste situații a fost raportat ca fiind comparabil cu hepaticojejunoanastomozele joase. [1, 15, 21, 22]

Rezultatele la distanță a HJA pe ansa Roux este atestată în majoritatea publicațiilor tematice ca foarte bună, având un rezultat excelent în peste 85% din cazuri. Drept termen optimal de evaluare postoperatorie a rezultatelor este propus cel puțin 5 ani de la reconstrucție. Într-un șir de studii se prezintă că două treimi din complicații au loc în termen de 2 ani și 80% în termen de 5 ani, iar 20% din eșecuri pot să apară după 5 ani

de la operație. Într-o serie de lucrări este prezentat că 40% din re-stricturi au fost identificate mai mult de 5 ani de la operația reconstructivă. Prin urmare, este necesar un minim de urmărire de 5 ani sau chiar mai mult pentru evaluarea rezultatelor. Astfel, durata de follow-up, este importantă atunci când se compară rezultatele seriilor de tratament diferit. [17]

Concluzii

Fiecare pacient cu leziune biliară necesită de a fi gestionat în conformitate cu tipul leziunii, apreciată de către echipa multidisciplinară, pornind de la instrumentele mini-invazive (tratamentul endoscopic în monoterapie, sau în combinație cu manipulările radiologice intervenționale percutane în cazuri mai dificile) și ajungând la un tratament chirurgical reconstructiv.

Stricturile biliare benigne rămân o enigmă de diagnostic și mizele în realizarea unui diagnostic precoce și precis sunt ridicate, atât din cauza riscului de a constata la fața locului o complicație biliară septică (biliom, fistulă biliară neformată, etc.), cât și din cauza costurilor și morbidității asociate înalte, cu intervenții chirurgicale repetate. Un istoric medical detaliat și o abordare multidisciplinară, pentru a ghida obiectivele de tratament, este important în asigurarea unui rezultat satisfăcător postoperator de durată.

Scopul definitiv al managementului multidisciplinar chirurgical este restabilirea fluxului biliar în tractul gastrointestinal proximal, printr-o tehnică chirurgicală, care previne colangita de reflux, stricturi de arbore biliar și o suferință hepato-biliară cronică.

Bibliografia

- Sadiq S. Sikora., Management of Post-Cholecystectomy Benign Bile Duct Strictures. *Indian Journal of Surgery*, 2012; no. 74(1), p. 22–28.
- Laura J. Moore, Krista L. Turner, S. Rob Todd., Common problems in acute care surgery. Springer New York Heidelberg Dordrecht London, 2013; p.273-292.
- E.De Santibanes, V. Ardiles & J. Pekolj., Complex bile duct injuries: management. *HPB (Oxford)*, 2008; no.10(1), p. 4–12.
- Henri Bismuth, M.D., Biliary strictures: classification based on the principles of surgical treatment. *World J.Surg*, 2001; Vol.25, p.1241-1244.
- Sikora SS, Srikanth G, Sarkari A, Kumar A, Saxena R, Kapoor VK., Hilar benign biliary strictures: need for subclassification. *ANZ J. Surg.*, 2003; Jul., no. 73(7), p.484-488.
- Strasberg S.M., Hertl M., Soper N.J., An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg.*, 1995; no. 180, p.101–125.
- Bektas H., Schrem H., Winny M., Klempnauer J., Surgical treatment and outcome of iatrogenic bile duct lesions after cholecystectomy and the impact of different clinical classification systems. *Br J Surg.*, 2007; no.94(9), p.1119–1127.
- Lau W.Y., Lai E.C., Classification of iatrogenic bile duct injury. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.*, 2007; no. 6(5), p.459–463.
- Keith D. Lillemoe, Genevieve B. Melton, John L. Cameron, et al., Postoperative Bile Duct Strictures: Management and Outcome in the 1990s. *Annals of Surgery*, 2000; September, no. 232(3), p. 430–441.
- Hotineanu, V., Ferdohleb, A., Hotineanu, A., Strategia chirurgicală în rezolvarea icterului obstructiv benign. *Chirurgia*, București, 2005; nr.3, p.241-250.
- Hotineanu V., Ferdohleb A., Hotineanu A. Managementul chirurgical în stricturile benigne ale căilor biliare extrahepatice. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, științe medicale*, Chișinău, 2010, nr. 4(27), p. 23-27.
- Ferdohleb A. Strategia chirurgicală în stricturile iatrogene ale căilor biliare principale. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. 2015, nr. 1(46), p.291-296.
- Jacques J. G. H. M. Bergman, Lotje Burgemeister, Marco J. Bruno, et al., Long-term follow-up after biliary stent placement for postoperative bile duct stenosis. *Gastrointestinal Endoscopy*, 2001; Volume 54, no. 2, p.154-161.
- Han Liu, Sheng Shen, Yueqi Wang, Houbao Liu, Biliary reconstruction and Roux-en-Y hepaticojejunostomy for the management of complicated biliary strictures after bile duct injury. *International Surgery Journal*, 2015; April-June, Vol 2, Issue 2, p.179-186.
- Nagino M., Kamiya J., Kanai M., Uesaka K., Sano T., Arai T., Nimura Y, Hepaticojejunostomy using a Roux-en-Y jejunal limb via the retrocolic-retrogastric route. *Langenbecks Archives of Surgery*, 2002; Joule., no. 387(3-4), p.188-189.
- Winslow E.R., Fialkowski E.A., Linehan D.C., Hawkins W.G., Picus D.D., Strasberg S.M., "Sideways": results of repair of biliary injuries using a policy of side-to-side hepaticojejunostomy. *Ann Surg.*, 2009; no. 249(3), p.426–434.
- Bachelier P., Nakano H., Weber J., Lemarque P., Oussoultzoglou E., Candau C., Wolf P., Jaeck D., Surgical repair after bile duct and vascular injuries during laparoscopic cholecystectomy: when and how? *World J. Surg.*, 2001; no. 25(10), p.1335-1345.
- Leslie H. Blumgart, Blumgart's surgery of the liver, biliary tract, and pancreas. Philadelphia, 2012; 2322 p.
- Mercado M.A., Domínguez I., Classification and management of bile duct injuries. *World Journal of Gastrointest. Surg.*, 2011; no.3(4), p.43–48.
- Satoshi Hirano, Eiichi Tanaka, Takahiro Tsuchikawa, și alții, Techniques of biliary reconstruction following bile duct resection. *J. Hepatobiliary Pancreat Sci.*, 2012; May, no.19(3), p. 203–209.



NIVELUL CRESCUT AL HEMOGLOBINEI CA FACTOR DE RISC PENTRU DEZVOLTAREA STEATOZEI HEPATICE NONALCOHOLICE

HIGH LEVEL OF HEMOGLOBIN AS A RISK FACTOR FOR DEVELOPMENT OF NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS

ВЫСОКИЙ УРОВЕНЬ ГЕМОГЛОБИНА КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ НЕАЛКОГОЛЬНОГО СТЕАТОГЕПАТИТА

Peltec Angela

Disciplina Gastroenterologie, USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) has become increasingly recognized as a public health problem around the world, which has become endemic in the industrialized countries. The etiology of NAFLD remains unknown, but a strong association has been established with age, gender, body mass index (BMI), body iron status and individual components of the metabolic syndrome (MS) such as type 2 diabetes, hypertension and hyperlipidemia. There is evidence supporting the view that hemoglobin may serve as a marker for injuries and diseases associated with glycemia, oxidative stress, hypertension, insulin resistance, obesity, and diabetes. Body iron levels play a critical role in NAFLD and MS. Elevated hemoglobin levels may cause increased blood viscosity and decreased blood flow to the liver leading to hypoxia-related liver damages. Multivariate analysis showed that hemoglobin level is a good predictor for individuals with suspected NAFLD with or without the MS. Thus, inflammation could lead to anisocytosis via release of immature red blood cells into the peripheral circulation. Increased RDW in patients with hepatosteatosis compared to healthy controls is not surprising, because hepatosteatosis is associated with a subclinical inflammation. Body iron levels are an important risk factor for NAFLD. The dysmetabolic iron overload syndrome (DIOS) is detected in about one third of patients with NAFLD and the MS. All of these settings suggest that hemoglobin test should be considered as a part of clinical evaluation for patients with NAFLD and raised hemoglobin has been associated with an increased risk of development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, iron overload, hemoglobin level, dysmetabolic iron overload syndrome.

Резюме

Безалкогольная жировая болезнь печени (БЖБП) становится все более признанной проблемой здравоохранения во всем мире, являясь эндемичной для промышленно развитых стран. Этиология БЖБП остается неизвестной, но была выявлена ассоциация с возрастом, полом, индексом массы тела, состоянием депо железа в организме и отдельных компонентов метаболического синдрома (МС), таких как сахарный диабет 2 типа, гипертония и гиперлипидемия. Существуют доказательства, что гемоглобин может служить маркером повреждений, связанных с гипергликемией, окислительным стрессом, гипертонией, резистентностью к инсулину, ожирением и сахарным диабетом. Уровень железа в организме играет критическую роль для развития в БЖБП и МС. Повышенный уровень гемоглобина может привести к повышенной вязкости крови и уменьшению притока крови к печени, приводящей к повреждениям печени связанных с гипоксией. Многофакторный анализ показал, что уровень гемоглобина является хорошим показателем для лиц с подозрением на БЖБП с или без МС. Таким образом, воспаление может привести к анизоцитозу через высвобождение незрелых красных кровяных клеток в периферическую кровь. Увеличение ширины распределения эритроцитов по объему у пациентов с печеночным стеатозом по сравнению со здоровыми лицами не удивительно, так как стеатоз ассоциируется с субклиническим воспалением. Уровень железа в организме является важным фактором риска развития БЖБП. Синдром дисметаболического избытка железа обнаруживается примерно у одной трети пациентов с БЖБП и МС. Все эти параметры позволяют предположить, что исследование гемоглобина следует рассматривать как часть клинических исследований необходимых для оценки пациентов с БЖБП и увеличение уровня гемоглобина является фактором риска для развития неалкогольной жировой болезни печени.

Ключевые слова: безалкогольная жировая болезнь печени, избыток железа, уровень гемоглобина, синдром дисметаболического избытка железа.

Introducere

Boala ficatului gras nonalcoolic (NAFLD) este o problemă de sănătate publică tot mai recunoscută în întreaga lume, devenind endemică în țările industrializate. Mai mulți factori comuni al stilului de viață occidental (comportamentul sedentar, dietele bogate în grăsimi saturate și obezitate centrală) sunt factori de risc comuni pentru NAFLD.

NAFLD este definit ca acumulare de grăsime în ficat care depășește 5%, până la 10% din greutate, care apare în absența abuzului de alcool (mai puțin de 140 ml de alcool pe

săptămână). Simptomatologia variază de la steatoza simplă la steatohepatita nonalcoolică (NASH), fibroză avansată și ciroză. Etiologia NAFLD rămâne necunoscută, dar a fost stabilită o asociere puternică cu vârsta, sexul, indicele de masă corporală, starea metabolismului fierului în organism și a componentelor sindromului metabolic (SM), cum ar fi: diabetul zaharat tip 2, hipertensiune arterială și hiperlipidemie.

Fierul este un element esențial pentru creșterea și bunăstarea aproape a tuturor organismelor vii. Acest element are acces la o gamă largă de potențiale redox și poate participa

la multe reacții de transfer de electroni, acoperind intervalul standard al potențialelor redox. De asemenea, este implicată în transportul de oxigen și detoxifiere. Microelemente împreună cu lipide joacă un rol catalizator important în formarea speciilor reactive de oxigen și în stresul oxidativ. Fierul, în special, este o componentă cheie în aceste procese, catalizând: 1) producerea radicalilor reactivi; 2) crearea peroxidării lipidelor și stresului oxidativ.

Există dovezi în sprijinul opiniei că hemoglobina poate servi ca un marker pentru leziunile și stări patologice asociate cu hiperglicemie, stresul oxidativ, hipertensiunea arterială, rezistența la insulină, obezitate și diabet. Ficatul reprezintă cel mai important loc în organism pentru depozitarea fierului și metabolismul lipidelor și este, prin urmare, un important teren de interacțiune între aceste două căi metabolice.

Prezentul studiu a explorat și a rezumat dovezile și relațiile dintre nivelul hemoglobinei și riscul de NAFLD.

1. EFECTUL FIERULUI ASUPRA METABOLISMULUI LIPIDELOR: SUPRAÎNCĂRCAREA CU FIER ȘI PEROXIDAREA LIPIDICĂ

Fier (Fe) este un element esențial pentru toate celulele vii. Cea mai mare parte de fier în interiorul corpului se găsește în hemoglobina din eritrocite, conținând aproximativ 50% de fier din corpul uman. Fierul din hem este reciclat de către macrofagi după degradarea eritrocitelor senescente.

Cu toate acestea, fierul liber are potențial citotoxic prin tendința sa de a cataliza formarea de radicali liberi. Fierul este un catalizator puternic al stresului oxidativ prin reacția Fenton și poate provoca în mod direct peroxidarea lipidelor, generând malonildialdehidă, care este capabilă să activeze celulele stelate hepatice (CSH), un actor major al fibrogenezei în NAFLD. În același timp, fierul poate induce în mod direct fibrogeneza, activând CSH, prin generarea de specii reactive de oxigen (ROS) cu ascorbat/FeSO₄. Specii reactive de oxigen (ROS) cauzează peroxidarea acizilor grași polinesaturați și acizilor nucleici.

Mai mult de cât atât, cantitatea de fier din celule este mult peste solubilitatea lui și este necesar de a concentra fierul excesiv și de al păstra în stare solubilă. Depozitarea de fier citoplasmatic excesiv în formă solubilă și non-toxică se realizează în mai multe tipuri de celule de către feritina. O altă sursă potențială de fier celular este feritina extracelulară, a cărei absorbție de către celulele eritroide tinere este reglementată și a cărei fier poate fi utilizat pentru sinteza hemului.

Cantitatea feritinei serice reflectă în mod normal, cantitatea de fier stocat în organism la persoanele sănătoase, care constituie de aproximativ 20-30% din fier a corpului. Cu toate acestea, feritina este, de asemenea, un reactant de fază acută și valori crescute ale feritinei serice au fost asociate cu severitatea afectării hepatice la subiecții cu NAFLD. Prin urmare, în condiții de boli cronice, nivelul feritinei nu reflectă cantitatea de fier stocată în organism. Spre deosebire de feritina serică, nivelul hemoglobinei este mai puțin afectat de prezența inflamației acute.

Radicalii liberi și oxidanții sunt generați în mod continuu în interiorul celulelor mamifere, dar în mod normal sunt neutralizați de către metabolismul antioxidant al organismului. Stresul oxidativ poate deteriora lipide, proteine și ADN. Peroxidarea lipidică este un produs comun al oxidării induse de fier și în cazul când ambii cofactori sunt ușor disponibili (fierul și lipidele) este de așteptat că acest proces să se întâmple cu cea mai mare viteză. *Mainous A și al.* susțin ipoteza că oxidarea mediata de fier a colesterolului crește stresul oxidativ [1].

Choi J.W. și colab. au sugerat că fierul este direct implicat în metabolismul lipidic și procesul de oxidare a lipoproteinelor de densitate joasă (LDL) poate necesita fier [2]. Fetele cu anemie fierodeficientă severă au avut concentrații mai mici a colesterolului seric total și a trigliceridelor (TG), și că acest nivel redus a lipidelor serice a revenit la normal în urma suplimentării cu fier. Recent, s-a demonstrat că LDL este oxidat de fier în lizozomii macrofagelor. (Figura 1)

Supraîncărcarea cu fier la mamifere a fost adesea asociată cu leziuni hepatice, fibroza și ciroza hepatică, care sunt urmate de boli cardiace, patologii endocrine, artropatii, osteoporoză și pigmentare a tegumentelor. *Wu Y. și colab.* în studiul său evaluează modelul bolii ficatului gras nonalcoolic indus de acizi grași liberi (FFA) și fier, explorând mecanismele efectului sinergic al FFA și Fe (2+) în patogeneza NAFLD [3]. În celulele de carcinom hepatic uman HepG2 acid oleic și Fe (2+) poate institui modelul celulei hepatice din NAFLD. Acizii grași liberi și fierul ar putea fi implicați în patogeneza NAFLD, intervenind în β -oxidarea acizilor grași.

Astfel, alterarea metabolismului fierului trebuie analizate cu atenție deoarece Fe este un element cu două fețe, care poate avea efecte pozitive sau negative asupra celulei, în funcție dacă acesta servește ca un micronutrient sau ca un catalizator al reacțiilor cu radicalii liberi.

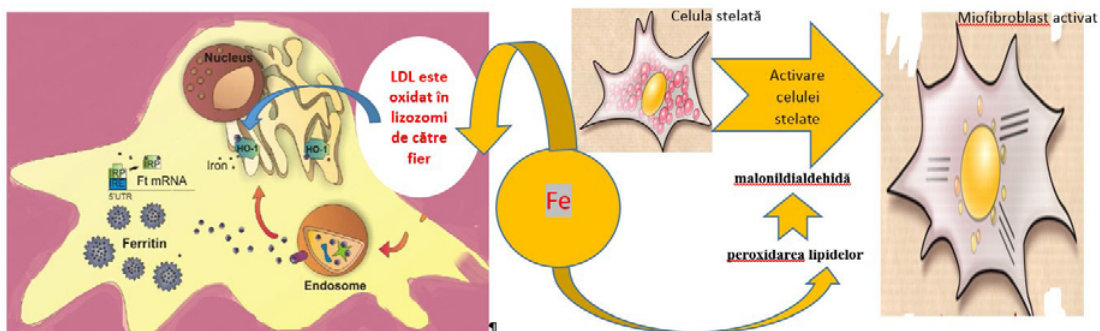


Figura 1. Metabolismul fierului, lipidelor și fibrogeneza

Procesul de oxidare a lipoproteinelor cu densitate joasă (LDL) necesită fier și LDL sunt oxidate de fier în lizozomii macrofagelor. Supraîncărcarea cu fier la mamifere a fost adesea asociată cu leziuni hepatice, fibroză și ciroză hepatică. Fierul este un catalizator puternic al stresului oxidativ prin reacția Fenton și poate provoca în mod direct peroxidarea lipidelor, generând malonildialdehidă, care este capabilă să activeze celulele stelate hepatice (CSH), un factor major al fibrogenezei în NAFLD.

2. EFECTELE LIPIDELOR ASUPRA SINTEZEI HEMULUI ȘI METABOLISMULUI FIERULUI

Ficatul este un organ important pentru metabolismul fierului și a lipidelor. Dereglarea metabolismului grăsimilor în cazul steatozei hepatice este asociat cu supraproducția de lipoproteine cu densitate joasă, lipoproteine cu densitate foarte mică (VLDL) și trigliceride. Oxidarea LDL joacă un rol esențial în dezvoltarea aterosclerozei.

În funcție de efectul asupra sintezei hemului, fosfolipidele au fost împărțite în trei grupe. Prima grupă de fosfolipide

sunt cele care conțin colină, lecitină și sfingomielină, are efecte inhibitorii asupra sintezei hemului sau ușor accelerează sinteza acestuia. Al doilea grup sunt fosfolipidele acide și anume fosfatidiletanolamina, cardiolipina, acidul fosfatidic și fosfatidilinozitol, sunt activatori puternici ai sintezei și intensitatea de activare a fost dependentă de aciditatea fosfolipidelor. Al treilea grup conține lizofosfolipide, și anume lizolecitină, lizofosfatidiletanolamină și sfingosilfosforilcolină activează cel mai eficient sinteza hemului. (Figura 2)

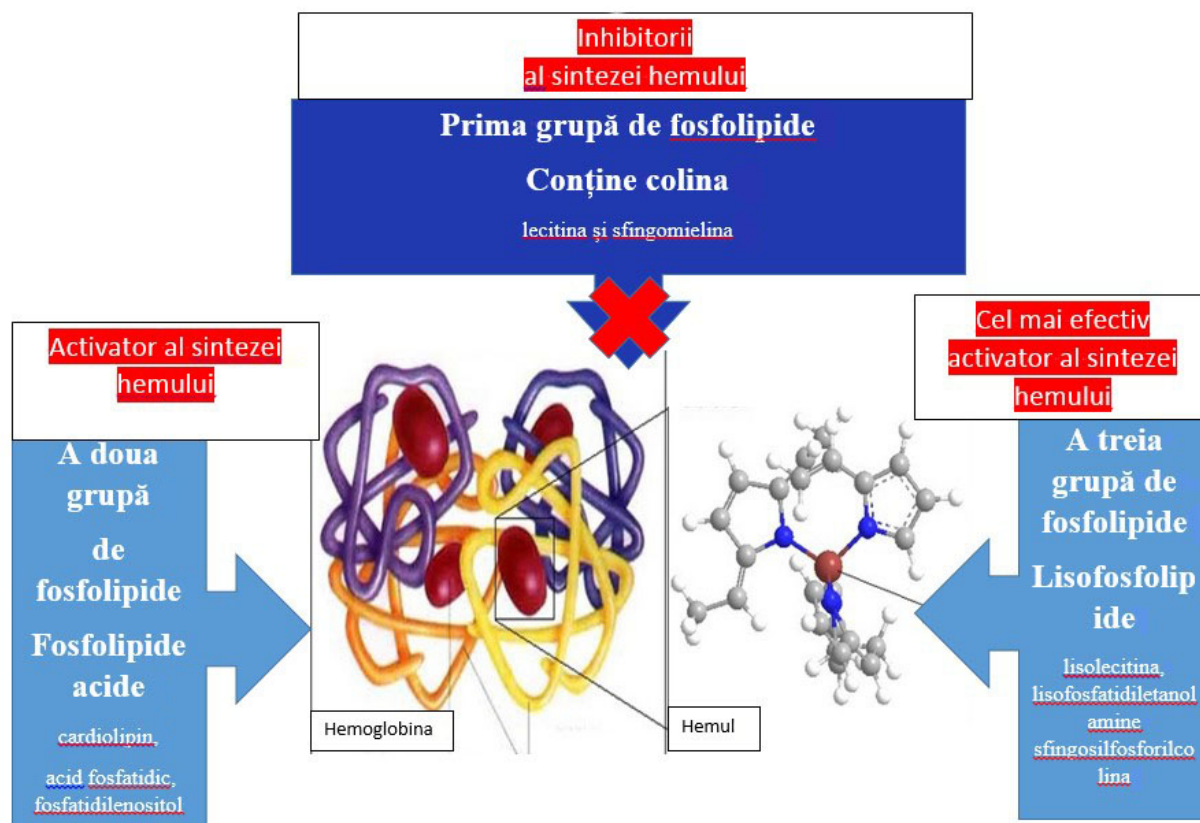


Figura 2. Influența lipidelor asupra sintezei hemului

În funcție de efectul asupra sintezei hemului, fosfolipidele au fost împărțite în trei grupe: 1) fosfolipide ce conțin colina; 2) fosfolipide acide; 3) lizofosfolipide.

A fost propus un mecanism de activare a fosfolipidelor, în care partea anionică hidrofilă a lipidelor din molecula enzimei a lipoproteinei atrage fier bivalent. După ce a fost deposedat de apă solvatară, fierul bivalent este transferat în partea hidrofobă a moleculei de enzimă și este inserat în porfirină. Yoneyama și colab. [4] au raportat că fosfolipide mai acide, inclusiv fosfatidiletanoamină, sunt activatori puternici ai protohemeferolyasei - enzimei mitocondriale care transferă fier bivalent în protoporfirină formând hem.

În plus, sinteza hemului poate fi augmentată prin prezența fosfoetanolaminei acide. Rezistența acestui compus la un anumit tip de hidroliză fosfolipazică, prezența unui acid gras și proprietățile fizice generale ale fosfoetanolaminei influențează calitățile membranelor celulare și subcelulare. Alterarea permeabilității membranei poate contribui la activitatea gliconeogenică a celulelor. Shug și colab. [5] a sugerat că sinteza crescută a hemului ar putea fi legată de creșterea gliconeogenezei.

Green and Fleischer [6] arată că fosfolipidele joacă un rol important în transportul de electroni, fosforilare oxidativă și

transportul activ a ionilor prin membranele mitocondriale, participând în lanțul respirator al mitocondriilor. Berteli și colab. [7] au raportat că există o corelație între activitatea respiratorie și conținutul de fosfolipide în celulă. Această corelare se poate datora rolului fosfolipidelor în sinteza hemului. În 1971, Peng YM și Elson E. observă că sinteza de fosfolipide la *Tetrahymena pyriformis* crește în mediul suplimentat cu fier [8].

3. IMPORTANȚA FIERULUI ÎN STEATOZA HEPATICĂ ȘI SINDROMUL METABOLIC

Nivelul fierului în organism joacă un rol critic în dezvoltarea NAFLD și SM. Subunitățile α și β ale hemoglobinei serice au fost identificate ca biomarkeri pentru NAFLD la adulți diagnosticați prin biopsie. Studiul proteomic a arătat că nivelul subunităților alfa și beta libere a hemoglobinei semnificativ a crescut de la pacienți din grupul de control, la cei cu steatoză hepatică și cei cu steatohepatită, sugerând că subunitățile alfa și beta libere ale Hb ar putea fi un biomarker pentru leziunile hepatice.

3.1 Nivelul hemoglobinei ca un predictor, strâns asociat cu NAFLD

Yilmaz și colab. au arătat că hemoglobina este un predictor al NASH și a fibrozei la pacienții cu NAFLD fără SM. Nivelul ridicat al hemoglobinei poate determina creșterea vâscozității sângelui și scăderea fluxului sanguin la nivelul ficatului, provocând leziuni hepatice induse de hipoxie.

Yu și colab. au urmărit timp de 3 ani 6944 de chinezi, care inițial nu prezentau NAFLD și a constatat că nivelul ridicat de hemoglobină a fost un predictor puternic pentru NAFLD [9].

Un număr de 6905 de subiecți non-obezi au fost incluși în studiul cros-secțional transversal condus de *Xu C și colab.* [10]. Evaluarea inițială a arătat că prevalența NAFLD a fost de 7,27%. Din 5562 subiecți care nu au prezentat inițial NAFLD în următorii 5 ani această patologie s-a constatat la 494 (8,88%) de pacienți incluși în studiu. Nivelul crescut de hemoglobină a fost independent asociată cu prezența și dezvoltare NAFLD.

Bai și colab. a raportat că adulții cu nivelul ridicat de hemoglobină – mai mare de 14,4 μg/dl pentru masculi și 13,2 μg/dl – pentru femei, au risc pentru dezvoltarea funcției hepatice anormale. Testarea hemoglobinei trebuie considerată ca o parte a evaluării clinice pentru pacienții cu NAFLD [11].

Constatarea majoră a studiului lui *Takemi Akahane* este faptul că nivelul ridicat al Hb este un predictor independent de NAFLD la femeile din Japonia. Autorii au constatat că nivelul Hb a fost mai mare la subiecții cu NAFLD decât cei fără. Analiza multivariată a arătat că nivelul de Hb a corelat atât cu nivelul feritinei, cât și cu rezistența la insulină, evaluată prin HOMA, indicând o mare probabilitate că nivelul de Hb este asociat cu depozitele de fier și rezistența la insulină [12].

Într-un alt studiu populațional, nivelul ridicat de Hb a fost asociat cu o prevalență mai mare de NAFLD [13]. Sursa de Hb liberă în ser nu a fost identificată, dar probabil este rezultatul hemolizei provocate de stresul oxidativ. Pe de altă parte, *Liu și colab.* [14] au raportat că nivelul Hb a fost ridicat în NASH. Ei au sugerat că stresul oxidativ crescut din NASH ar putea induce exprimarea Hb și suprimarea stresului oxidativ de către Hb ar putea fi un mecanism care protejează hepatocitele de leziuni oxidative.

3.2 Coeficientul de variație a dimensiunii eritrocitelor în steatoza hepatică

Coeficientul de variație a dimensiunii eritrocitelor (RDW - red blood cell distribution width) este măsurat automat și atestă variațiile dimensionale ale eritrocitelor (anizocitoză) și este efectuată de rutină ca parte a unei hemoleucograme standard.

Mai multe studii au raportat că RDW a fost asociat cu un prognostic nefavorabil la pacienții cu diferite afecțiuni, inclusiv cu bolile cardiovasculare stabilite, cancer, boli respiratorii cronice, accidente vasculare cerebrale și boala celiacă [15, 16].

Kim și colab. au încercat să prezinte asocierea între RDW și gradul de fibroză în NAFLD [17]. În acest studiul retrospectiv cros-secțional, subiecții cu NAFLD au fost selectați în baza examenului ecografic abdominal și istoricul de consum de alcool dintr-un grup mare de persoane care s-au prezentat pentru un examen medical de rutină. Gradul de fibroză a fost determinat în conformitate cu sistemele de apreciere noninvazive, care a inclus scorul BARD și scorul FIB-4. Apoi a fost evaluată relația între RDW și gradul de fibroză. Rezultatele au relevat că RDW a crescut pas cu pas cu creșterea gradului de fibroză și în concluzie nivelul înalt de RDW a fost asociat cu fibroza avansată

la pacienții cu NAFLD. Limitarea principală a acestui studiu a fost absența biopsiei hepatice. Studiile longitudinale prospective bazate pe biopsie ar trebui să vizeze validarea performanței diagnostice a RDW.

Unii autori sugerează că RDW ar trebui să fie un marker inflamator, în anumite condiții [18]. RDW s-a dovedit a fi asociat cu activitatea bolii în boala inflamatorie intestinală. Inflamația cronică și stresul oxidativ duce la o creștere a RDW. Citokinele proinflamatorii inhibă maturarea eritrocitelor indusă de eritropoetină. Astfel, inflamația ar putea duce la anizocitoză prin eliberarea de celule sanguine roșii imature în circulația periferică. Stresul oxidativ crește fragilitatea eritrocitelor, scade rata de maturizare și durata de viață a hematiilor.

Gülali Aktaş și colab. sugerează că creșterea RDW la pacienții cu steatoză hepatică comparativ cu martorii sănătoși, nu este surprinzătoare, deoarece steatoza hepatică este asociată cu o inflamație subclinică [19]. Acest studiu indică faptul că la pacienții cu NAFLD, comparativ cu persoane sănătoase, RDW a fost mai ridicat chiar dacă în ambele grupe nivelul de Hb a fost similar. În plus, asocierea inflamației cronice cu stresul oxidativ pot fi mecanismele directe care mediază dezvoltarea fibrozei mai avansate în NAFLD.

3.3 Hiperferitinemia „metabolică” asociată cu NAFLD

Pacienții cu NAFLD au adesea un nivel ridicat de feritină în ser. *Zelber-Sagi și colab.* [20] au demonstrat că NAFLD este o determinantă majoră a nivelului crescut de feritină serică și asocierea dintre nivelul feritinei serice și nivelul insulinei este mult mai evident la pacienții cu NAFLD decât la cei cu funcția hepatică normală. Multe studii au sugerat că nivelul feritinei serice este markerul pentru rezistența la insulină. Mai mult decât atât, creșterea nivelului feritinei serice a fost raportat ca un predictor independent de afectare hepatică (fibroză hepatică severă/NASH), la pacienții cu NAFLD dovedit prin biopsie. Celulele hepatice stelate activate au receptori specifici pentru feritină și a fost presupus că feritina acționează ca un citokin cu activitate proinflamatorie ce reglează fibrogenza prin factorul nuclear kappa B (NF-kB) – mediatorul critic al răspunsului inflamator. Probabil, coexistența steatozei cu factorii genetici și nutriționali, poate compromite capacitatea de a realiza o apărare antioxidantă eficientă, favorizând fibrogenza.

3.4 Fierul seric și supraîncărcarea cu fier în NAFLD

Supraîncărcare ușoară hepatică cu fier este frecvent asociată cu steatoza hepatică nonalcoolică (NASH), fibroză avansată și ciroză. Cu toate acestea, rolul fierului hepatic în progresia NASH rămâne controversat. În timp ce unele studii au constatat că de la 20% până la 62% dintre persoanele cu NAFLD prezintă dovezi de supraîncărcare cu fier, alte studii nu au reușit să demonstreze o astfel de relație. Asocierea frecventă dintre steatoza hepatică și supraîncărcarea cu fier este cunoscută sub numele de supraîncărcare hepatică cu fier asociată cu rezistența la insulină. Insulina stimulează sinteza feritinei și facilitează absorbția fierului, și invers, fierul reduce metabolismul și extracția hepatică a insulinei, ceea ce duce la hiperinsulinemie periferică, și poate crește stresul oxidativ celular, care inhibă acțiunile insulinei.

3.5 Sindromul dismetabolic de supraîncărcare cu fier și NAFLD

Definiția sindromul dismetabolic de supraîncărcare

cu fier (DIOS) s-a bazat pe prezența a două sau mai multe componente ale SM, steatoză, saturația normală a transferinei și supraîncărcarea moderată hepatică cu fier (afectarea predominant sinusoidală). Patogeneza este legată de alterarea transportului fierului asociată cu steatoza, rezistență la insulină și inflamație subclinică, adesea în prezența unor factori predispozanți genetici.

DIOS este detectat în aproximativ o treime din pacienții cu NAFLD și SM. Pacienții cu DIOS au ușor exces de fier hepatic cu un patern predominant mixt sinusoidal, cu retenție de fier în macrofage și cu un defect de reciclare a fierului, care influențează istoricul natural a patologiei hepatice prin inducerea stresului oxidativ în hepatocite și activarea celulelor hepatice stelate. *Nemeth E. și colab.* au raportat că, în DIOS absorbția fierului scade și nivelul hepcidinei (hormonul ce diminuează absorbția intestinală a fierului și reciclarea lui din macrofage) este crescută comparativ cu martorii sănătoși [21]. DIOS poate facilita

progresia bolilor cardiovasculare, contribuind la recrutarea și activarea macrofagelor în cadrul leziunilor arteriale.

În concluzie, cu prevalența tot mai mare a obezității și a sindromului metabolic, diabetului zaharat și dislipidemiei în societate, vine și creșterea prevalenței bolii ficatului gras nonalcoolic. Supraîncărcarea cu fier asociată cu NAFLD poate fi una dintre piesele puzzle-ului complicat, care va ajuta la înțelegerea patogenezei și tratamentului bolii.

Descrierea recentă a situației noi, asociată cu supraîncărcarea hepatică cu fier, care pare a fi legată de boala ficatului gras nonalcoolic, deschide noi perspective cu privire la posibila legătură între excesul de fier, ateroscleroză și patologia cardiovasculară și ridică întrebări cu privire la mecanismul de încărcare parenchimatosa cu fier în prezența valorilor normale de saturare a transferinei.

Bibliografia:

1. Mainous AG 3rd, Wells BJ, Koopman RJ, Everett CJ, Gill JM. Iron, Lipids, and Risk of Cancer in the Framingham Offspring Cohort Am J Epidemiol. 2005 Jun 15;161(12):1115-22.
2. Choi, J.W., Kim, S.K. and Pai, S.H. Changes in serum lipid concentrations during iron depletion and after iron supplementation. Ann. Clin. Lab. Sci. 2001;31: 151-156.
3. Wu Y, Ye Q, Zheng Q, Zhang L, Zhao Y. Study of synergistic effect of free fatty acid and iron on the establishment of nonalcoholic fatty liver disease mode. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2014 Oct;48(10):904-8.
4. Yoneyama Y, Sawada H, Takeshita M, Sugita Y. The role of lipids in heme synthesis. Lipids. 1969 Sep;4(5):321-6.
5. Shug AL, Elson C, Shrago E. Effect of iron on growth, cytochromes, glycogen and fatty acids of *Tetrahymena pyriformis*. J. Nutr. 1969; 99: 379.
6. Green D E, Fleischer S. The role of lipids in mitochondrial electron transfer and oxidative phosphorylation. Biochim. Biophys. Acta 1963;70: 554.
7. Berteli E I, Castelli A, Barboresi G. Studies on the lipids of *S. cerevisiae* during the growth phases. Italian J. Biochem. 1969;18: 91.
8. Peng YM, Elson CE. Effect of Iron on Lipid Metabolism of *Tetrahymena pyriformis* 1 J. Nutr. 1971;101: 1177-1184.
9. Yu C, Xu C, Xu L, Yu J, Miao M, Li Y. Serum proteomic analysis revealed diagnostic value of hemoglobin for nonalcoholic fatty liver disease. J. Hepatol. 56: 241-247, 2012.
10. Xu, C., Yu, C., Ma, H., Xu, L., Miao, M. and Li, Y. Prevalence and risk factors for the development of nonalcoholic fatty liver disease in a nonobese Chinese population: the Zhejiang Zhenhai Study. Am. J. Gastroenterol. 108: 1299-1304, 2013.
11. Bai CH, Wu MS, Owaga E, Cheng SY, Pan WH, Chang JS. Relationship between hemoglobin levels and risk for suspected non-alcoholic fatty liver in Taiwanese adults. Chin J Physiol. 2014 Oct 31;57(5):286-94. doi: 10.4077/CJP.2014.BAD280.
12. Takemi Akahane, Kennichi Fukui, Yasuyo Shirai, Hitoshi Yoshiji, Masahito Uemura, Hiroshi Fukui. High Hemoglobin Level Predicts Non-alcoholic Fatty Liver Disease in Japanese Women. Journal of GHR 2013 June 21 2(6): 623-627
13. Xu L, Xu CF, Yu CH, Miao M, Li YM. Haemoglobin and non-alcoholic fatty liver disease: further evidence from a population-based study. Gut 2009; 58: 1706-1707
14. Liu W, Baker SS, Baker RD, Nowak NJ, Zhu L. Upregulation of hemoglobin expression by oxidative stress in hepatocytes and its implication in nonalcoholic steatohepatitis. PLoS One 2011; 6: e24363
15. Ani C, Ovbiagele B. Elevated red blood cell distribution width predicts mortality in persons with known stroke. J Neurol Sci. 2009;277(1-2):103-8.
16. Perlstein TS, Weuve J, Pfeffer MA, Beckman JA. Red blood cell distribution width and mortality risk in a community-based prospective cohort. Arch Intern Med 2009;169:588-594.
17. Kim SU, Han KH, Ahn SH. Non-invasive assessment of liver fibrosis: the gap between ideal and real. J Gastroenterol Hepatol 2011;26:937-939.
18. Cakal B, Akoz AG, Ustundag Y, Yalinkilic M, Ulker A, Ankarali H. Red Cell Distribution Width for Assessment of Activity of Inflammatory Bowel Disease. Digest Dis Sci. 2009;54(4):842-7.
19. Gülali Aktaş, Aytekin Alçelik, Buket Kın Tekçe, Haluk Şavlı, Ümmügül Üyetürk, Mevlüt Kurt, Vildan Tekelioğlu, Yusuf Yüce. Mean Platelet Volume and Red Cell distribution width in Hepatosteatosis. Natl J Med Res 2013; 3(3): 264-266.
20. Zelber-Sagi S, Nitzan-Kaluski D, Halpern Z, Oren R. NAFLD and hyperinsulinemia are major determinants of serum ferritin levels. J Hepatol 2007; 46: 700-707
21. Nemeth E, Ruivard M, Laine F, Ganz T, Olbina G, Westerman M, et al. Iron absorption in dysmetabolic iron overload syndrome is decreased and correlates with increased plasma hepcidin. J Hepatol 2009;50:1219-1225.



MANIFESTĂRILE CLINICE ALE SINDROMULUI HEMORAGIC LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

CLINICAL MANIFESTATION OF HEMORRHAGIC SYNDROME IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ГЕМОРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Ana Ursu, Lucia Cobîltean

Departamentul Medicina Internă, Disciplina de gastroenterologie, IP USMF „N. Testemițanu”

Summary

This study included 75 patients with liver cirrhosis. We analyzed the clinical manifestations of hemorrhagic syndrome in patients with liver cirrhosis. It was observed that the hemorrhagic syndrome was manifested frequently by epistaxis. Clinical manifestations of hemorrhagic syndrome were reunited frequently in cirrhotic Child-Pugh stage B and C patients, which demonstrates an obvious alteration of synthesis function of the liver with the evolution of the disease. Also hemorrhagic syndrome was met with a higher frequency in cirrhosis patients of viral etiology C.

Keywords: liver cirrhosis, hemorrhagic syndrome.

Резюме

Исследование было проведено при анализе данных 75 больных с циррозом печени, у которых наблюдались клинические проявления геморагического синдрома. Было отмечено, что самым частым проявлением геморагического синдрома оказались носовые кровотечения. Чаще всего геморагические проявления наблюдались у больных с циррозом стадии Child-Pugh B и C, что может свидетельствовать об очевидных изменениях функции синтеза печени. Также геморагический синдром чаще наблюдался у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии C.

Ключевые слова: цирроз печени, геморагический синдром.

Actualitatea temei. Ciroza hepatică este stadiul final comun al diverselor leziuni hepatice cronice și progresive, care din punct de vedere morfologic se caracterizează prin fibroză difuză și dezorganizarea arhitectonicii ficatului cu formarea nodurilor de regenerare [1, 3].

Conform datelor OMS pe parcursul ultimilor 20 de ani mortalitatea prin ciroză hepatică este în continuă creștere [4].

Conform datelor statisticii oficiale a RM (Centrul Științifico-Practic de Sănătate Publică și Management Sanitar) morbiditatea și mortalitatea prin ciroză hepatică este în continuă ascensiune. În RM mortalitatea prin ciroză hepatică și hepatite virale ocupă locul 3 printre cauzele de deces după afecțiunile cardiovasculare și neoplasme. Actualmente conform datelor Instituțiilor Internaționale, RM se află pe primul loc în lume după mortalitatea prin ciroză hepatică.

Insuficiența hepatică și sindromul hemoragic reprezintă cele mai severe complicații ale cirozei hepatice, constituind și cauzele de deces la acești pacienți [2]. Insuficiența hepatică este rezultatul dispariției progresive a parenchimului ficatului pe de o parte și șunturile portosistemice pe de alta parte, care conduc la depășirea unui prag critic de funcționare a celulelor hepatice în masă [6, 7, 8, 12, 13].

O modificare importantă ce frecvent însoțește ciroza, iar în stadii tardive determină gravitatea complicațiilor apărute, este sindromul hemoragic. Cel mai frecvent aceste modificări pot fi exprimate prin: epistaxis, gingivoragii, echimoze, manifestări

a vasculitei hemoragice secundare sau hemoragii din vasele esofagiene dilatate.

Hepatocitul este locul de sinteză a majorității factorilor implicați în coagulare și fibrinoliză, iar celulele reticuloendoteliale joacă un rol activ în clearance-ul endotoxinelor, a produșilor de degradare a fibrinei și a altor factori care contribuie la balanța sistemului hemostatic. Dereglările hemostazei la pacienții cu ciroză hepatică pot determina riscul sângerării și convențional constituie markeri pentru aprecierea gravității bolii. Aceste anomalii sunt determinate atât de modificări ale numărului sau funcției trombocitelor, cât și de accentuare a fibrinolizei sau de deficite ale sintezei factorilor de coagulare. Aceste defecte pot fi inițial latente, asimptomatice, dar pe măsura progresării patologiei hepatice crește riscul apariției unei sângerări [9]. Sângerarea scade volumul circulant de sânge, ceea ce duce la înrăutățirea perfuziei și hipoxiei țesuturilor și la dezvoltarea hipoxemiei organelor. Ficatul este unul dintre cele mai sensibile organe la hipoxie. Dereglarea circuitului sanguin în ficat în caz de hemoragie duce la dereglarea tuturor proceselor metabolice și înrăutățesc starea funcțională a ficatului, se formează un cerc vicios între modificările hemodinamice și starea funcțională a ficatului [2].

Pronosticul cirozei hepatice este nefavorabil. 5-10% dintre pacienții cu ciroză hepatică se decompensează într-un an, iar rata de supraviețuire la 5 ani de la prima decompensare este de 20%. În ultimii 20 de ani s-au realizat progrese în managementul

complicațiilor fatale ale cirozei hepatice, cum ar fi hemoragia digestivă superioară prin efracția varicelor esofagiene sau carcinomul hepatocelular și acest lucru ar putea modifica considerabil supraviețuirea pacienților cu ciroză hepatică [13].

Creșterea pe scară largă a numărului de pacienți cu ciroză hepatică cu decompensare clinică evolutivă este cea mai frecventă cauză a sindromului hemoragic, precum și neinvestigarea în totalitate a manifestărilor clinice, evoluția, diagnosticul și pronosticul sindromului hemoragic la acești bolnavi determină actualitatea, scopul și obiectivele lucrării prezentate.

Scopul studiului

Evaluarea manifestărilor clinice ale sindromului hemoragic la pacienții cu ciroză hepatică.

Obiectivele studiului

✓ Studiarea sindroamelor clinice la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii.

✓ Aprecierea frecvenței sindromului hemoragic la pacienții cu ciroză hepatică.

✓ Studiarea manifestărilor clinice ale sindromului hemoragic la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul bolii.

✓ Studiarea manifestărilor clinice ale sindromului hemoragic la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de etiologia bolii.

✓ Estimarea dimensiunilor varicelor esofagiene cu ajutorul FEGDS la pacienții cu ciroză hepatică în funcție de stadiul Child-Pugh.

Material și metode

Lotul de studiu a fost constituit din 75 pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie și în diferit stadiu al bolii. Materialul a fost selectat consecutiv la baza IMSP Spitalului Clinic Republican în secția hepatologie. 46,7% (35 pacienți) au constituit subiecții de gen masculin și 53,3% (40 pacienți) au fost femei. Vârsta medie a constituit $54,48 \pm 1,21$ ani (între 19 și 76 ani). Selectarea materialului s-a efectuat în baza unui chestionar stabilit primar care a inclus date anamnestice, clinice și rezultatele investigațiilor efectuate la pacienți.

În scopul stabilirii diagnosticului au fost utilizate următoarele metode:

- Examenul obiectiv a pacienților pentru determinarea particularităților sindroamelor clinice prezente la pacienții incluși în studiu;

- Investigarea sindroamelor paraclinice de bază în cadrul patologiilor hepatice: citolitic (ALT, AST), de colestază (fosfataza alcalină, bilirubina, gama-GTP), de insuficiență a funcției de sinteză (albumina serică, indicele protrombinic, timpul protrombinic), imunoinflamator (leucocitelor și VSH).

- Pentru aprecierea gradului de hipersplenism s-a efectuat cercetarea numerică a trombocitelor, leucocitelor și eritrocitelor.

- Marcherii virusurilor hepatice: HBs Ag, anti-HBs Ag, anti-Hbcor sumar, anti-HCV, anti-Delta, în scopul precizării etiologiei cirozei hepatice.

- Instrumentale: Eco-organelor cavității abdominale, Eco-Doppler a vaselor sistemului portal, FEGDS.

(Investigațiile date au fost analizate în scopul determinării diagnosticului, aprecierii etiologiei și stabilirii stadiului patologiei conform clasificării Child-Pugh).

Analiza datelor a fost realizată utilizând programele EXCEL și SPSS 20.0 (IBM SPSS) cu ajutorul funcțiilor și modulelor acestor programe.

Rezultatele obținute:

Materialul studiului a constituit 75 de pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie și diferit stadiu al bolii. În urma analizei efectuate s-a obținut următoarele rezultate (Tabelul 1):

Tabelul 1

Repartizarea pacienților în funcție de sex și stadiul bolii conform clasificării Child-Pugh

Stadiul Child-Pugh	Total	Femei (n=40)	Bărbați (n=35)
A	23 pacienți (30,7%)	16 pacienți (69,6%)	7 pacienți (30,4%)
B	38 pacienți (50,7%)	17 pacienți (44,7%)	21 pacienți (55,3%)
C	14 pacienți (18,6%)	7 pacienți (50%)	7 pacienți (50%)

Conform sarcinilor stabilite au fost analizate sindroamele clinice (asteno-vegetativ, dispeptic, dolor, ascita, hemoragic, splenomegalie, hepatomegalie) prezente la pacienții incluși în studiu. Analiza rezultatelor clinice a atestat prezența următoarelor sindroame clinice în lotul de studiu: splenomegalie 71 cazuri (94,6%), hepatomegalie 70 cazuri (93,3%), sindromul asteno-vegetativ 65 cazuri (86,7%), dolor 54 cazuri (72%), sindromul hemoragic 41 cazuri (54,7%), dispeptic 41 cazuri (54,7%), ascita 32 cazuri (42,7%) (Tabelul 1).

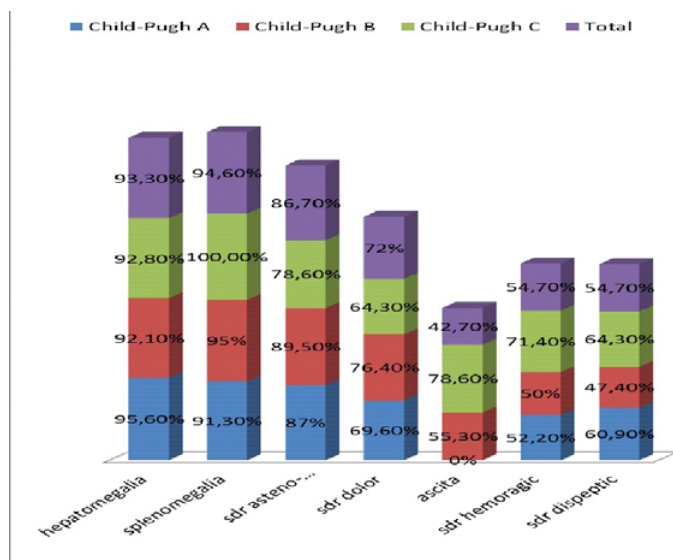


Figura 1. Reprezentarea grafică a sindroamelor clinice prezente la pacienții din lotul de studiu în funcție de scorul Child-Pugh

Efectuând analiza manifestărilor clinice ale sindromului hemoragic prezente la pacienții cu ciroză hepatică s-a determinat că cel mai frecvent s-a manifestat prin epistaxis 53,63%, urmat de epistaxis asociat cu gingivoragii 17,07%, apoi hemoragiile din varice 12,19%, iar vasculita și echimozele s-au întâlnit cu o frecvență mai mică.

Ulterior am efectuat analiza manifestărilor clinice ale sindromului hemoragic în corelație cu scorul Child-Pugh (Figura 2).

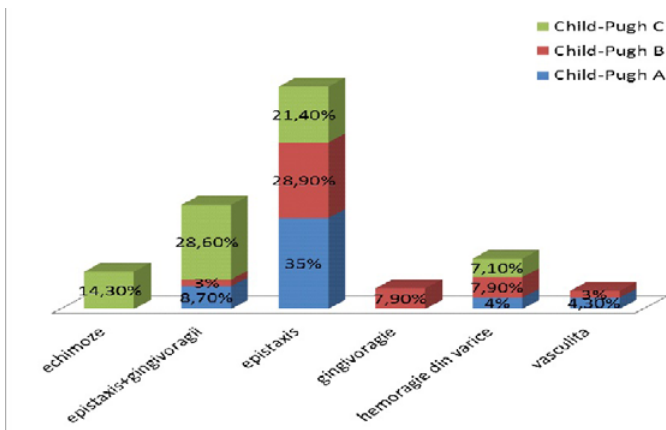


Figura 2. Manifestările clinice ale sindromului hemoragic în funcție de scorul Child-Pugh

Manifestările clinice ale sindromului hemoragic s-au

întâlnit cu o frecvență mai înaltă în stadiul Child-Pugh C, ceea ce demonstrează o alterare vădită a funcției de sinteză a ficatului odată cu evoluția bolii.

S-a analizat prezența manifestărilor clinice ale sindromului hemoragic la pacienții studiați în funcție de etiologia cirozei hepatice, astfel manifestările clinice ale sindromului hemoragic s-au întâlnit cu o frecvență mai mare la pacienți cu ciroză hepatică de etiologie virală C în 47,36%, urmată de etiologia alcoolică asociată cu cea virală unde manifestările clinice ale sindromului hemoragic s-au întâlnit în 45,45%, urmate de celelalte etiologii (Tabelul 2). Prezența manifestărilor clinice ale sindromului hemoragic cu frecvență mai înaltă la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală C se explică prin faptul că la acești pacienți se include și cel de-al treilea mecanism de dezvoltare a trombocitopeniei, se formează autoanticorpi împotriva antigenelor de suprafață a trombocitelor care declanșează distrugerea rapidă a acestora [10].

Tabelul 2

Manifestările clinice ale sindromului hemoragic în funcție de etiologia cirozei hepatice.

Etiologie	Epistaxis	Epistaxis + gingivoragii	Hemoragie din varice	Gingivoragii	Echimoze	Vasculită
Virală B	28,57%	4,76%	4,76%	4,76%	-	-
Virală C	36,84%	5,26%	5,26%	-	-	-
Virală mixtă	13,88%	8,33%	2,77%	2,77%	2,77%	5,55%
Alcoolică+virală	9,09%	9,09%	9,09%	9,09%	9,09%	-
Alta etiologie	23,07%	-	7,69%	-	-	-

Sindromul hemoragic reprezintă o complicație frecventă cu potențial letal crescut pentru pacienții cu ciroză hepatică, ea producându-se în 70-90% din cazuri prin efracția varicelor esofagiene. Un rol important în apariția manifestărilor gastrointestinale și hemoroidale ale sindromului hemoragic îl au dimensiunile varicelor determinate cu ajutorul FEGDS.

Tabelul 3

Prezența varicelor esofagiene la pacienții din lotul studiat

	Nr. cazuri	Procente
Varice gr I	32	42,7%
Varice gr II	32	42,7%
Varice gr III	11	14,7%

Tabelul 4

Dimensiunile varicelor esofagiene și aprecierea corelării lor cu scorul Child-Pugh

Scorul	Varicele gr III
Child-Pugh A	2 cazuri (8,7%)
Child-Pugh B	6 cazuri (15,8%)
Child-Pugh C	3 cazuri (21,4%)

În studiul nostru varicele de gradul III cel mai frecvent s-au întâlnit în stadiul Child-Pugh C, aceasta ne vorbește despre posibilitatea apariției unei hemoragii digestive cu o frecvență mai înaltă la pacienții din stadiul Child-Pugh C, decât Child-Pugh A sau B (Tabelul 3, 4).

Discuții

În rezultatul cercetărilor efectuate s-a determinat frecvența

manifestărilor clinice ale sindromului hemoragic prezente la pacienții cu ciroză hepatică. Sindromul hemoragic este prezent la pacienții cu ciroză hepatică și denotă o creștere a frecvenței odată cu avansarea procesului patologic. Frecvența apariției sindromului hemoragic în cadrul cirozei hepatice este dictată de mai multe cauze:

- ✓ Reducerea sintezei factorilor de coagulare din cauza insuficienței hepatice și deficitului de vitamina K;
- ✓ Producerea unor proteine anormale sau disfuncționale;
- ✓ Are loc creșterea activității fibrinolitice din cauza reducerii sintezei inhibitorilor fibrinolizei;
- ✓ Apar anomalii trombocitare de ordin numeric și funcțional [5, 11].

Concluzii

✓ În lotul de pacienți studiați s-a atestat prezența următoarelor sindroame clinice: sindromul asteno-vegetativ 65 cazuri (86,7%), dispeptic 41 cazuri (54,7%), dolor 54 cazuri (72%), ascita 32 cazuri (42,7%), sindromul hemoragic 41 cazuri (54,7%), hepatomegalie 70 cazuri (93,3%), splenomegalie 71 cazuri (94,6%). Acestea se întâlnesc cu o frecvență mai înaltă în stadiul Child-Pugh C, ceea ce demonstrează agravarea stării generale a pacienților odată cu evoluția bolii.

✓ Manifestările clinice ale sindromului hemoragic s-au întâlnit în 41 cazuri (54,7%). Cea mai frecventă manifestare a sindromului hemoragic în studiul nostru s-a dovedit a fi epistaxisul 22 cazuri (53,65%), fiind urmat de epistaxis asociat cu gingivoragii 7 cazuri (17,07%), apoi hemoragiile din varice 5 cazuri (12,19%).

✓ Sindromul hemoragic s-au întâlnit cu o frecvență mai înaltă în stadiul Child-Pugh C, ceea ce demonstrează o alterare

vădită a funcției de sinteză a ficatului odată cu evoluția bolii.

✓ Manifestările clinice ale sindromului hemoragic s-au întâlnit cu o frecvență mai mare la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală C, urmată de CH de etiologie alcoolică+virală. La pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală B și în ciroza hepatică de etiologie mixtă frecvența sindromului hemoragic a

fost mai joasă.

✓ Varicele esofagiene de gradul III au fost prezente în 11 cazuri (14,7%), cel mai frecvent s-au întâlnit în stadiul Child-Pugh C, aceasta indică posibilitatea unei hemoragii cu o frecvență mai înaltă la pacienții din stadiu Child-Pugh C.

Bibliografie

1. Alexander R., Bonnel K., Rajender Reddy. Immune Dysfunction and Infections in Patients with Cirrhosis. Department of Medicine, University of Pennsylvania, 2011, vol. 9, p.727-738.
2. Alin Bour. Detoxicarea enterală în tratamentul insuficienței hepatice la pacienții cu ciroză hepatică și hemoragii din varicele esofagogastrice. Chișinău, 2011.
3. Amodio P., del Piccolo F., Marchetti P., Angeli P., Iemmolo R., Caregato L., Merkel C., Gerunda G., Gatta A.: Clinical features and survival of cirrhotic patients with subclinical cognitive alterations by the number connection test and computerized psychometric tests. *Hepatology* 1999; 29: 1662-1667
4. Amodio P., Valenti P., Del Piccolo F., Pellegrini A., Schiff S., Angeli P., Poci C, Mapelli D., Iannizzi P., Gatta A.: P 300 latency for the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy: Evidence that spectral EEG analysis and psychometric tests are enough. *Dig. Liver Dis.* 2005; 37: 861-808.
5. Corcimaru I. *Hematologie. CEP Medicina, Chișinău, 2007, 388p.*
6. Desmet V., Roskams T. Cirrhosis reversal: a duel between dogma and myth. *J. Hepatol.* 2004; 40, 860—867.
7. Jalan R., Williams R. Acute on chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif.* 2002; 20, 252—261.
8. Laleman W., Wilmer A., Evenepoel P., Verslype C., Fevery J., Nevens F. Non-biological liver support in liver failure. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2006; 23, 351—363.
9. Mitrică D., Drug VL., Prelipcean C., Stan M. Hemostatic disorders in liver disease. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2008; 112(2):313-2025.
10. Pluta A. et al. Coagulopathy in liver disease. *Adv Med Sci.*, 2010, vol. 55 (1 supl), p. 16-21.
11. Sridhar S., Gangireddy V., Kanneganti P., Talla S. and Coleman T. Management of thrombocytopenia in advanced liver disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014 Nov; 28(10): 558-564.
12. Yovita H., Djumhana A., Abdurachman S., et al. Correlation between anthropometrics measurements, prealbumin level and transferin serum with Child-Pugh classification in evaluating nutritional status of liver cirrhosis patient. *Acta Med Indones.* 2004; 36: 197-201.
13. Бобров А. Н. Этиологический профиль циррозов печени с летальным исходом у стационарных больных. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2006; Т. 16, № 2. С. 19-24.



REZULTATE ȘI DISCUȚII PRIVIND EVOLUȚIA TROMBOZEI DE VENĂ PORTĂ LA BOLNAVUL CIROTIC SPLENECTOMIZAT

RESULTS AND DISCUSSIONS ABOUT THE EVOLUTION OF PORTAL VEIN THROMBOSIS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS AND SPLENECTOMY

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ ЭВОЛЮЦИИ ТРОМБОЗА ВОРОТНОЙ ВЕНЫ У БОЛЬНЫХ ЦИРРОЗОМ СО СПЛЕНЭКТОМИЕЙ

Vladimir Cazacov

Catedra 2 Chirurgie, USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

This retrospective study presents the results of a therapeutic approach of patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis (PVT) after splenectomy. This is the result of many years of research focused on the problem of selecting the optimal program of diagnosis and treatment of patients with PVT in this category of patients. The results of this research showed that treatment of such kind of postoperative complications should be constantly changed depending on clinical and/or biological signs of disease and ultrasound data of portal hemodynamic assessment scale. The usage of combined therapy on operated patients with liver cirrhosis, in conditions of PVT, requires an individual approach, is safe and may improve the prognosis and quality of life of patients.

Keywords: cirrhosis, portal vein thrombosis, splenectomy

Резюме

Данное ретроспективное исследование представляет результаты терапевтического подхода к пациентам с циррозом и тромбозом воротной вены (ТВВ) после спленэктомии. Это итог многих лет исследования, сфокусированный на проблеме выбора оптимальной программы диагностики и лечения этой категории больных. Результаты исследования показали, что лечение данного послеоперационного осложнения должна постоянно адаптироваться в зависимости от клинических и/или биологических признаков болезни и данных ультразвуковой шкалы оценки портальной гемодинамики. Проводимая комбинированная терапия оперированных циррозом печени больных в условиях ТВВ безопасна, требует индивидуального подхода, может улучшить прогноз и качество жизни пациентов.

Ключевые слова: цирроз, тромбоз воротной вены, спленэктомия

Introducere

Cirozele hepatice reprezintă una din marile probleme ale patologiei gastroenterologice, care, prin incidența crescută, severitatea complicațiilor evolutive și costurile pe care le presupune îngrijirea acestor pacienți constituie și o entitate medico-socială actuală [1, 4, 11]. Pe plan național și internațional, ciroza hepatică este considerată o afecțiune "predispozantă" și responsabilă în proporții de cca 64% de apariția trombozei de vena portă (TVP) [3, 4, 8]. Este cunoscut că pacienții cirofici operați sunt corelați cu o creștere a incidenței și prevalenței TVP de 13,7-34,8% [9, 11, 12, 16]. Lipsa unor recomandări de monitorizare și tratament al complicațiilor trombotice la această categorie de pacienți sunt principalele impedimente în practica medicală curentă [2, 5, 6, 7, 10, 15]. Studiul prezentat, fiind retrospectiv, încearcă să răspundă la următoarele întrebări: care sunt riscurile și beneficiile terapiei antiagregante plachetare, și anticoagulante; care este protocolul de urmat în perioada perioperatorie; care este durata medicației și modalitatea de ajustare a schemei de tratament anticoagulant antitrombotic. Dată fiind frecvența mare a TVP postsplenectomie – problemă cunoscută în mediile medicale, considerăm necesar să o ilustrăm cu unele date clinico-statistice și terapeutice, obiectivul comunicării date fiind actualizarea informațiilor privind TVP postsplenectomie și analiza posibilităților terapeutice.

Material și metode

Am analizat prin metoda studiului retrospectiv cazurile a 32 pacienți cu TVP, selectați dintr-un lot de 366 pacienți cirofici

operați în Clinica 2 Chirurgie. S-au înregistrat informații din foile de observație clinică, investigațiile biologice și imagistice, protocoalele operatorii, rezultate terapeutice. Majoritatea lotului este reprezentată de bolnavi încadrați în stadiul Child B, cu diverse comorbidități singulare sau cumulate. Tactica chirurgicală a fost diferențiată în funcție de bilanțul lezional și de starea generală a pacientului, obiectivele intervenției chirurgicale fiind micșorarea presiunii portale, corectarea hipersplenismului, drenajul retroperitoneal al ascitei. Din numărul total de 366 cazuri selectate și operate, la 339 (92,6%) au fost practicate splenectomia cu devascularizare azygo-portală Hassab-Kaliba asociată cu omentopexie, 14 transplante de ficat și 13 anastomoze porto-cave (9 spleno-renale distale și 4 omfalo-cave). Pentru atingerea obiectivului asumat am urmărit anumiți parametri: complicații postoperatorii, durata spitalizării, starea la externare și evoluția în timp a bolnavilor, insistându-se asupra indicației operatorii, a tacticii chirurgicale și a rezultatelor postoperatorii.

Rezultate și discuții

În cadrul cazurilor studiate am întâlnit următoarele variante ale TVP: tromboză acută (proaspătă) – 23 cazuri (71,9%), dintre care 12 pacienți au asociat ocluzie parțială a venei portă; tromb vechi – 9 pacienți (28,1%).

Din punct de vedere a localizării, topografic am depistat TVP varianta I (situată în trunchi) – 24 cazuri, varianta II (extins în amonte) – 3 cazuri, varianta III (TVP extins în aval) – 5 cazuri (fig. 1).



Figura 1. Localizarea topografică a TVP

Clinic, în majoritatea cazurilor (96,4%), s-a decelat debut lent, insidios, care s-a tradus cu febră postsplenică, durere cu sediu epigastric, ascită, ictericitate, astenie fizică; 13 cazuri (3,6%) au fost asimptomatice, fiind documentate incidental la ecografia de control. Bolnavii cu TVP au aderat la indicațiile unei terapii antiagregante-anticoagulante duale, care pe lângă utilizarea complexă a remediilor reologice a inclus anticoagulante (diosmin 500mg sau acenocumarol 2 mg) administrare orală asociate cu antiagregant plachetar (ticlid

150 mg, nugrel, plavix, clopidogrel 75mg, aspirină). Deciziile privind regimul și durata de administrare au fost luate de la caz la caz, pentru fiecare bolnav aflat sub monitoring: INR, USG, FECS. În 89% cazuri, aflate sub terapie antiagregantă plachetară și anticoagulantă, s-a obținut ameliorarea susținută a trombocitozei funcționale postsplenectomie cu diminuarea și/sau recanalizarea trombului venei porte, creșterea vitezei și volumului fluxului portal (fig.2).

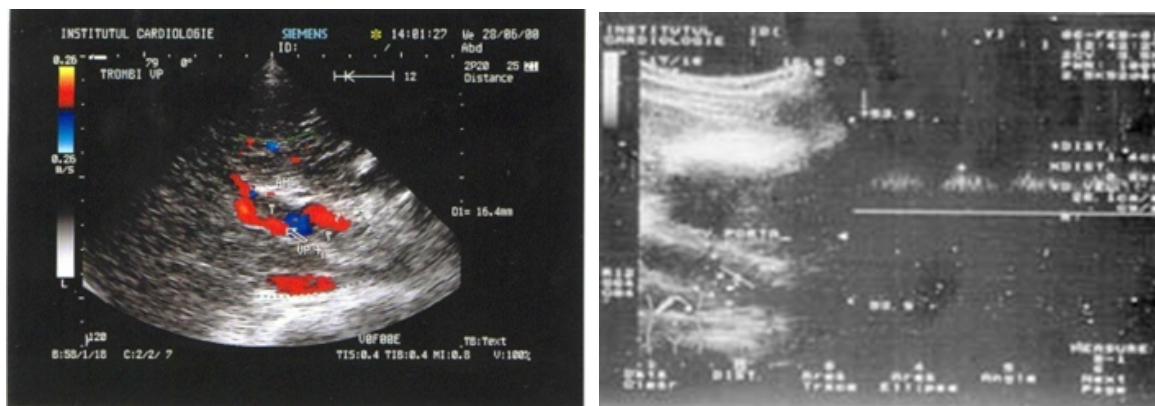


Figura 2. Posttratament (dinamică pozitivă): trombul în ramurile v. portă ocupă 2/3 din lumen, Vmax a fluxului de recanalizare = 15,9 cm/s

Am înregistrat, în cadrul cazurilor tratate, 3 retromboze de venă portă, toate clinic traduse cu decompensare parenchimatooasă (ascită - 1 caz) și vasculară (hemoragii digestive variceale repetate - 2 cazuri). S-a intervenit chirurgical într-un singur caz (cel de tromboză venoasă

entero-mezenterică), celelalte cazuri răspunzând favorabil la tratamentul antiplachetar aplicat. Experiența acumulată demonstrează că în vederea obținerii unei eficiențe maxime a actului terapeutic este necesar de a respecta următorul protocol de management perioperatoriu (fig. 3):

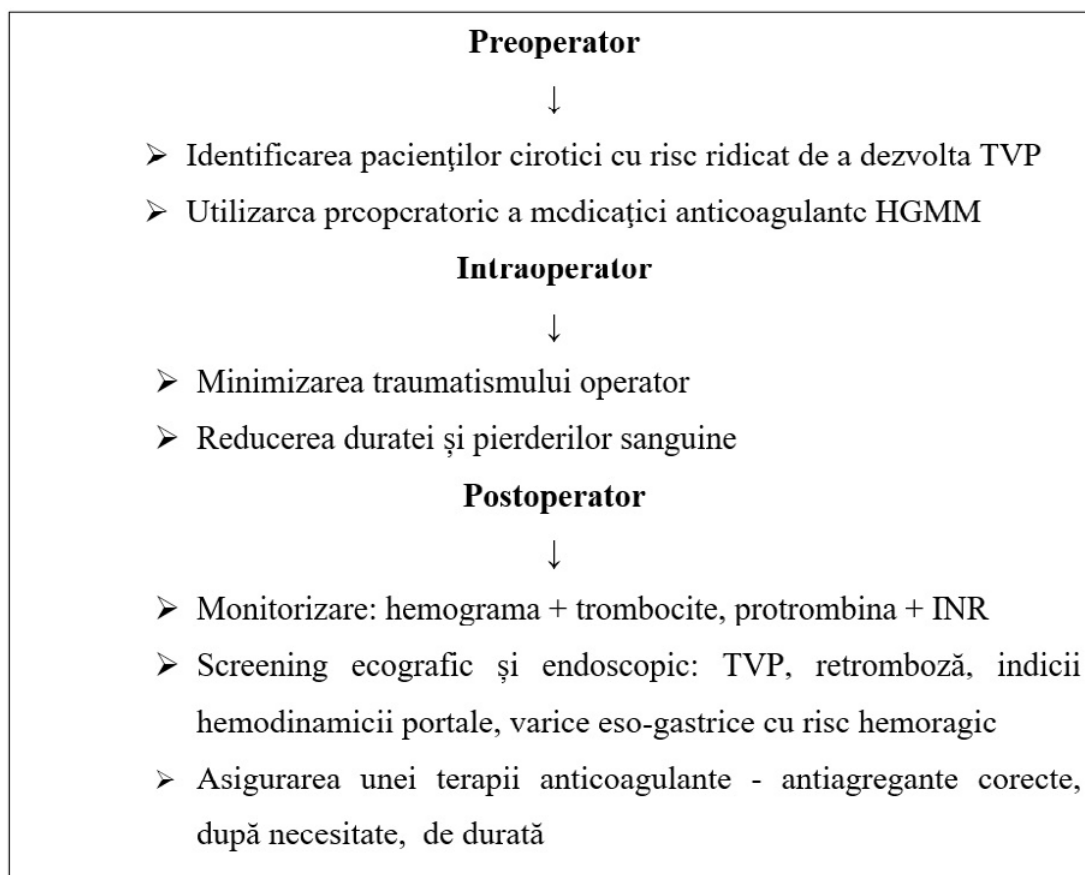


Figura 3. Protocol de management perioperatoriu a pacientului hepatic splenectomizat

Rezultatele clinice obținute demonstrează că protocolul elaborat permite alegerea conduitei terapeutice funcție de particularitățile cazului, de prezența factorilor de risc și complicațiilor asociate care mult agravează starea pacientului hepatic chirurgical asistat.

Concluzii

1. Tromboza de venă portă este o realitate clinică, având de cele mai multe ori, o evoluție particulară, trenantă, fără expresie

clinică aparentă.

2. Managementul perioperator al terapiei anticoagulante antitrombotice este complicat. Tratamentul profilactic/curativ instituit în urma bunei colaborări hepatolg-chirurg, după un anumit plan terapeutic, asociat cu monitoring echoDoppler și endoscopic sunt esențiale și indispensabile.

3. Utilizarea protocolului de management perioperatoriu este strict necesar și reprezintă premisele succesului terapeutic, a creșterii calității vieții pacientului cirotic operat.

Bibliografie

1. Aldawood A, Arabi Y, Aljumah A, et al. The incidence of venous thromboembolism and practice of deep venous thrombosis prophylaxis in hospitalized cirrhotic patients. *Thromb J* 2011;9:1
2. Badaloo AV, Singhal A, Forrester TE, Serjeant GR, Jackson AA – the effect of splenectomy for hypersplenism on whole body protein turnover, resting metabolic rate and growth in sickle cell disease. *J.Clin.Nutr.*, 1996; 50: 672-675.
3. Bălăceanu A. Ciroza hepatică și tromboza: termeni contradictorii sau interrelaționați? *Medicina internă*, 2013, Nr.1, p. 23-29
4. Cazacov V., Gasnaș V., Tiron V. – Managementul profilaxiei complicațiilor trombotice în chirurgie. *Anale științ., USMF, Chișinău*, 2004, p.55-62;
5. Cazacov V. – Hipersplenismul portal : actualități și perspective terapeutice. *Arta Medica*, nr.3 (12), 2005, p.29-33
6. Dumbavă V-T. Bolile ficatului (scheme și tabele) . V.I, Chișinău, 2003, p. 272-275.
7. Duran Cantan, Muzaffer Zorlu- Nevalbayie and al Trombosis after Splenectomy in patients with Thalassemia. *Thalassemia Center, Antalya State Hospital*, 2001; v.18; N14;
8. Friedman LS – The Risk of Surgery in Patients with Liver disease. *Hepatology.*, 1999; 29: 1617-23;
9. Hotineanu V., Cazacov V., Gasnaș V. – Profilaxia complicațiilor trombotice în chirurgie. *Recomandări metodice*, Chișinău, 2002.
10. Hotineanu V., Cazacov V., Gasnaș V. – Sindromul hipertensiunii portale. *Indicații metodice*, Chișinău, 2002.
11. Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2010; 16(1): 83–90. 240
12. Northup PG, Mc Mahon MM, Ruhl AP, et al. Coagulopathy does not fully protect hospitalized cirrhosis patients from peripheral venous thrombosis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1524-1528
13. Valla DC. Thrombosis and anticoagulation in liver disease. *Hepatology* 2008; 47(4): 1384–1393.
14. Popovici A., Grigoriu G. – Splenectomia: indicații medico-chirurgicale. *București*, 1995.
15. Sanogo Z., Yena S., et al. – Indications chirurgicales des splénomégalies à l'opital du point G BAMAHO. *Mol. Medical*, 2005, TXX, N18(2), p.40-42;
16. Медик В.А., Ибальдин С.А. – Дооперационная профилактика и послеоперационная реабилитация больных циррозом печени с синдромом гиперспленизма. *Вестник Новгородского государственного университета*. №4, 2000, стр. 112-115.



MANIFESTĂRILE CLINICE ALE DEREGLĂRILOR DE HEMOSTAZĂ LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

CLINICAL MANIFESTATION OF HEMOSTATIC DISORDERS IN PATIENTS WITH LIVER CIRRHOSIS

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ С ЦИРРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Lucia Cobiltean, Denis Burlac

Departamentul Medicină Internă, Disciplina de Gastroenterologie, IP USMF „N. Testemițanu”

Summary

This study included 58 patients with liver cirrhosis which were determined clinical manifestation of hemostatic disorders. We have analyzed the clinical manifestations of hemorrhagic syndrome and thrombotic disorders. It has been observed that more often hemorrhagic syndrome manifested by the presence of nasal bleeding and thrombosis were identified more frequently in the portal vein of the liver. Correlation analysis showed that the reduction of platelets and prothrombin index become more pronounced with the progression of the pathological process. APTT shows a direct correlation with the stage of the disease.

Keywords: liver cirrhosis, platelets, hemorrhagic syndrome, thrombotic disorders.

Резюме

В исследование было включено 58 пациентов с циррозом печени, у которых были определены клинические проявления нарушений гемостаза. Мы проанализировали клинические проявления геморрагического синдрома и осложнения тромботического характера. Было замечено что чаще всего геморрагический синдром проявлялся наличием носовых кровотечений а тромбозы были выявлены чаще в воротной вене печени. Корреляционный анализ показал, что снижение тромбоцитов и протромбинового индекса становятся более выраженными с прогрессированием патологического процесса. АЧТВ демонстрирует прямую корреляцию со стадией заболевания.

Ключевые слова: цирроз печени, тромбоциты, геморрагический синдром, тромбозы портальной системы

Actualitatea temei. Ciroza hepatică este o patologie frecvent întâlnită în Republica Moldova care se asociază cu numeroase complicații hematologice și dereglări de hemostază. Dereglările de hemostază prezente la pacienții cu ciroză hepatică pot fi atât de natură hemoragică, cât și cu manifestări trombotice. Cele mai severe complicații induse de dereglările coagulării se întâlnesc, de obicei, în cazul insuficienței hepatice acute, dar pot fi coagulopatii evidente și în cadrul patologiilor hepatice cronice [4, 8].

Este indiscutabil aportul ficatului în procesul de hemostază, deoarece anume hepatocitul este locul de sinteză a majorității factorilor de coagulare, excepție fiind factorul Von Willebrand, care este produs de celulele endoteliale a vaselor sanguine și factorul VIII, sintetizat parțial de către splină. Componentii sistemului fibrinolitic, plasminogenul precum și anticoagulanții fiziologici: proteina C, proteina S, antitrombina III de asemenea au locul de sinteză în ficat. Se consideră, că gradul de exercitare a funcției hepatice este direct proporțional cu activitatea factorilor de coagulare din circulație, iar patologiile hepatice pot crea dezechilibru în sistemul de hemostază [3, 7].

În condiții normale, sistemul de hemostază are un rol de protecție a organismului împotriva accidentelor hemoragice și trombotice și este îndreptat spre menținerea echilibrului fluidocoagulant în stare funcțională atât în situații de confort cât și în diferite stări patologice.

Hemoragia sau manifestările hemoragice este una din problemele clinice comune determinate la pacienții cu patologii hepatice. Deși, există părerea, că în patologiile hepatice predomină tendința de sîngerare, în ultimul timp aceasta a fost schimbată spre prezența dereglărilor atât de ordin hemoragic, cât și de hipercoagulare, dar în cele mai dese cazuri sistemul de coagulare se află într-un echilibru fin. Mai mult ca atât, manifestările hemoragice cu risc vital, așa ca hemoragia varicelară, sunt mai des legate de prezența hipertensiunii portale, decît de dereglările sistemului de coagulare la acești pacienți. Cu toate acestea, există dereglări de hemostază la pacienții cu patologii hepatice: de ordin trombotic, a funcției endoteliale precum și alterarea factorilor de coagulare. Prezența hiperfibrinolizei și a disfibrinogenemiei în condițiile insuficienței renale prezente la pacienții cu patologii hepatice avansate pot provoca accentuarea dezordinilor hemostatice [1, 5].

Pacienții cu patologii hepatice cronice frecvent relevă date de coagulare intravasculară diseminată (CID) cronică. Este determinată o variație largă a valorilor și a gradului de activitate a diferitor factori de coagulare, precum și reducerea de fibrinogen care ar exercita o funcție adecvată. Multiple studii demonstrează variabilitatea valorilor protrombinei, fibrinopeptidului A, D-dimerilor și complexului trombin-antitrombinic în rîndurile pacienților cu patologii hepatice cronice. Complicațiile trombotice se întâlnesc frecvent la pacienții cu patologii hepatice. Tromboza venei porte este una din complicații, care apare în cadrul maladiilor hepatice și este implicată în progresarea bolii. Deseori, riscul dezvoltării complicațiilor trombotice este legat de gradul de fibroză hepatică, care sugerează că obstrucțiile vasculare datorate fibrozei, pot favoriza dezvoltarea trombilor. Există două ipoteze patogenetice care ar susține această idee, ambele fiind implicate în coagulare și chiar pot fi sinergice. Una din ele este axată pe formarea de microemboli. La pacienții cu ciroză hepatică des apar leziuni obliterante în vena portă și vena hepatică, ce se soldează cu formare de microtrombi, care

provoacă ischemia tisulară, moartea celulară și progresarea fibrozei organice [6, 10].

Scopul studiului: Evaluarea manifestărilor clinice a dereglărilor de hemostază și determinarea interrelațiilor cu sindroamele paraclinice de bază la pacienții cu ciroză hepatică.

Obiectivele studiului

✓ Studiarea sindroamelor clinice și a indicilor paraclinici la pacienții cu ciroză hepatică;

✓ Evaluarea frecvenței manifestărilor clinice a dereglărilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică;

✓ Studiarea manifestărilor clinice de ordin hemoragiar la bolnavii cu ciroză hepatică;

✓ Determinarea complicațiilor de natură trombotică la subiecții cu ciroză hepatică;

✓ Aprecierea interrelațiilor manifestărilor clinice cu sindroamele paraclinice de bază și în funcție de stadiul bolii.

Material și metode

Lotul de studiu a fost constituit din 58 pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie și în diferit stadiu al bolii. Materialul a fost selectat consecutiv la baza IMSP Spitalului Clinic Republican în secțiile hepatologie și chirurgie hepatobiliopancreatică. 50% (29 pacienți) au constituit subiecții de gen masculin și 50% (29 pacienți) au fost femei. Vîrsta medie în lotul de studiu a fost determinată la 51,8±8,1ani. Selectarea materialului s-a efectuat în baza unui chestionar stabilit primar care a inclus date anamnestice, clinice și rezultatele investigațiilor efectuate la pacienți.

În scopul stabilirii diagnosticului au fost utilizate următoarele metode:

• Examenul obiectiv al pacienților pentru determinarea particularităților sindroamelor clinice prezente la pacienții incluși în studiu;

• Investigarea sindroamelor paraclinice de bază în cadrul patologiilor hepatice: citolitic (ALT, AST), de colestază (fosfataza alcalină, bilirubina, gama-GTP), de insuficiență a funcției de sinteză (albumina serică, indicele protrombinic, timpul protrombinic).

• Marcherii virusurilor hepatice: HBsAg, anti-HBsAg, anti-Hbcor sumar, anti-HCV, anti-Delta, în scopul precizării etiologiei.

• Instrumentale: Eco-organelor cavității abdominale, Eco-Doppler a vaselor sistemului portal, FEGDS sau R-grafia esofagului și stomacului, scintigrafia hepatică.

(Investigațiile date au fost analizate în scopul determinării diagnosticului, aprecierii etiologiei și stabilirii stadiului patologiei conform clasificării Child-Pugh).

Tabelul 1

Clasificarea Child-Pugh.

Manifestări/score	Clasa A (1 punct)	Clasa B (2 puncte)	Clasa C (3 puncte)
Ascită	Absentă	Moderată	Importantă
Encefalopatie	Absentă	Stadiul I sau II	Stadiul III – comă
Albuminemie	> 35 g/l	28-35 g/l	< 28 g/l
Bilirubinemie	< 35 mmol/l	35-50 mmol/l	> 50 mmol/l
Protrombina	> 50%	40-50%	< 40%

Notă: Se apreciază suma: Clasa A – 5-6 puncte; clasa B – 7-9 puncte; clasa C – ≥ 10 puncte.

Pentru evaluarea hemostazei s-au utilizat următorii parametri:

- ✓ Valoarea numerică a trombocitelor;
- ✓ Nivelul indicelui protrombinic;
- ✓ Durata timpului trombotoplastinei parțial activate.

Pentru analiza datelor obținute s-au utilizat programele Epi Info și EXCEL în cadrul Microsoft Office la calculatorul personal.

Rezultatele obținute:

Materialul studiului a constituit 58 pacienți cu ciroză hepatică de diferită etiologie și diferit stadiu al bolii. În urma analizei efectuate s-a obținut următorul design (Figura 1):

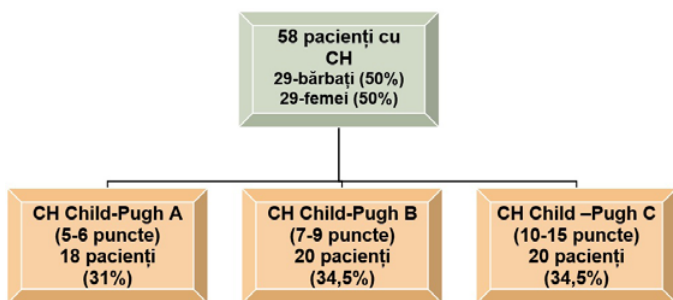


Figura 1. Componența lotului de studiu în funcție de stadiul bolii.

Conform sarcinilor stabilite au fost analizate sindroamele clinice prezente la pacienții incluși în studiu. Astfel, s-a stabilit prezența sindromului astenovegetativ la 100% dintre bolnavii analizați; sindromul hemoragipar a fost plasat pe locul doi cu o frecvență de 89,7% fiind urmat de sindromul dispeptic și dolo. Manifestările trombotice au fost înregistrate în 44,8%, iar sindromul hepato-renal și manifestările extrahepatice s-au determinat cu o frecvență mai redusă (Figura 2).

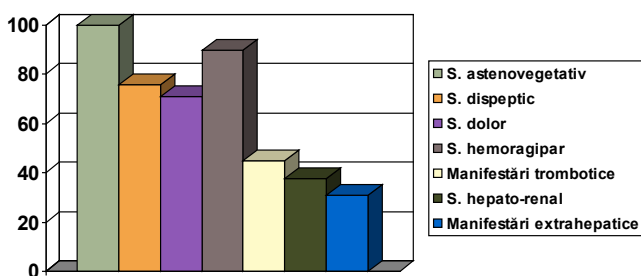


Figura 2. Frecvența sindroamelor clinice determinate în lotul de studiu.

Efectuând analiza manifestărilor clinice a dereglărilor de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică s-a determinat că sindromul hemoragipar cel mai frecvent a fost manifestat prin epistaxis 75,9%, urmat în proporții practic egale de către echimoze 44,5% și gingivoragii 48,3%, iar manifestările vasculitice și hemoragia digestivă superioară s-a întâlnit cu o frecvență mai mică.

Manifestările trombotice în lotul de studiu cel mai frecvent sau depistat la nivelul venei porte 69,2%, iar în 11,5% tromboza portală a fost asociată pe fond de cancer hepatic primar și 3,9% pe fond de cancer cu altă localizare. Tromboza venei lienale s-a depistat la 15,4% dintre persoanele cu ciroză hepatică studiate.

Ulterior am efectuat analiza manifestărilor clinice ale dereglărilor de hemostază în funcție de stadiul bolii (Tabelul 2).

Tabelul 2

Manifestările clinice ale dereglărilor de hemostază în funcție de stadiul bolii.

Manifestări clinice	CH st. A	CH st. B	CH st. C
Epistaxis	13p (59,7%)	14p (64,9%)	16p (75,4%)
Gingivoragii	5p (27,8%)	9p (45%)	13p (68,4%)
Echimoze	3p (16,7%)	6p (30%)	10p (50%)
Manifestări vasculitice	0	3p (15%)	0
Hemoragie digestivă	0	1p (5%)	1p (5%)
Tromboza v. porte	4p (22,2%)	6p (30%)	8p (42,1%)
Tromboza v. lienale	0	2p (10%)	2p (10%)
Tromboză + Cr hepatic	0	1p (5%)	2p (10%)
Tromboză + Cr	0	1p (5%)	0

S-a efectuat analiza indicilor paraclinici ce caracterizează parțial starea sistemului de hemostază la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiul dat. A fost pusă în evidență scăderea numărului de trombocite chiar din stadiul inițial al bolii față de normele de laborator stabilite. Trombocitele au manifestat o scădere în dinamică odată cu progresarea procesului patologic prezentând valori semnificativ modificate în stadiul Child-Pugh C față de Child-Pugh A ($p < 0,001$). Indicele protrombinic a fost în scădere la bolnavii cu ciroză prezentând diferențe statistice semnificative odată cu progresarea bolii. TTPA, care caracterizează faza de formare a protrombinazei, a fost în creștere și a prezentat date veridice odată cu avansarea procesului patologic (Tabelul 3).

Tabelul 3

Valoarea unor indici de hemostază în funcție de stadiul bolii.

Parametrii studiați	CH st. A	CH st. B	CH st. C
Trombocitele (N)	129,1±14,6	88,6±9,1	73,5±7,0 α
Indicele protrombinic (%)	81,1±2,1	72,8±1,8 *o	59,8±3,0 $\alpha\alpha$
TTPA (sec.)	51,8±1,9	56,3±3,1	67,2±4,7 α

Notă: * - $p < 0,01$ – diferența dintre CH A și CH B; α - $p < 0,01$; $\alpha\alpha$ - $p < 0,001$ – diferența CH A și CH C; o - $p < 0,01$ – diferența CH B și CH C.

Ulterior a fost efectuată analiza corelațională pentru determinarea interrelațiilor indicilor de hemostază cu stadiul bolii. S-a determinat o corelare inversă a valorilor numerice ale trombocitelor și indicelui protrombinic determinate în funcție de stadiul bolii ($r = -0,46$; $p < 0,01$; $r = -0,62$; $p < 0,001$). Analiza TTPA a pus în evidență prezența unei corelații directe a acestei valori cu stadiul cirozei hepatice ($r = 0,41$; $p < 0,05$).

Discuții

În rezultatul cercetărilor efectuate s-a determinat multitudinea și frecvența manifestărilor clinice prezente la pacienții cu ciroză hepatică. Sindromul hemoragipar și manifestările trombotice sunt prezente la pacienții cu ciroză hepatică și denotă o creștere a frecvenței odată cu avansarea procesului patologic [8, 10]. Frecvența instalării coagulopatiilor în cadrul cirozei hepatice este dictată de mai multe cauze:

- ✓ Reducerea sintezei factorilor de coagulare din cauza insuficienței hepatocitare și deficitului sau malabsorbției de vitamina K;
- ✓ Reducerea sintezei inhibitorilor coagulării;
- ✓ Producerea unor proteine anormale sau disfuncționale;
- ✓ Are loc creșterea activității fibrinolitice din cauza

reducerii sintezei inhibitorilor fibrinolizei;

✓ Se reduce clearance-ul hepatic al factorilor de coagulare activați;

✓ Apar anomalii trombocitare de ordin numeric și funcțional [2, 9].

Concluzii

✓ În lotul de studiu au fost depistate următoarele sindroame clinice: asteno-vegetativ (100%); s. dolor (70,7%); s. dispeptic (75,8%); s. hemoragipar (89,7%); manifestări trombotice (44,8%); manifestări extrahepatice (31,1%);

✓ Manifestări clinice ale dereglărilor de hemostază au fost depistate la 92,2% dintre pacienții incluși în studiu;

✓ Dereglările hemoragipare au fost reprezentate de: epistaxis (75,9%), gingiviragii (48,3%), echimoze (44,5%) și hemoragii digestive (3,4%);

✓ Complicațiile de natură trombotică la pacienții cu ciroză hepatică incluși în studiu au fost prezentate de: tromboza v. porte (69,2%), tromboza v. lienale (15,4%), iar în 11,5% tromboza era asociată cu cancer hepatic primar și în 3,9% tromboza s-a asociat cu cancer cu altă localizare;

✓ Analiza comparativă a arătat o diferență semnificativă a trombocitelor, indicelui protrombinic și TTPA între CH A și CH C, iar analiza corelațională a demonstrat o corelare inversă a trombocitelor și indicelui protrombinic cu stadiul bolii, iar TTPA a marcat o corelare directă.

Bibliografie

1. Anstee QM. et all. Coagulation status modulates murine hepatic fibrogenesis: implication for the development of novel therapies. *J Thromb Haemost.*, 2008, vol. 6, p. 1336-43.
2. Corcimar I. Hematologie. CEP Medicina, Chișinău, 2007, 388p.
3. Coughlin SR. Protease-activated receptors in hemostasis, thrombosis and vascular biology. *J Thromb Haemost.*, 2005, vol. 21, p. 1800-14.
4. Dumbrava V-T. Bazele hepatologiei. Chișinău, 2010, vol. II, p.76-77, p.147-148.
5. Filipescu D. Hemostaza normală și patologică. În: Congres SRATI, București, 2010, p. 261-282.
6. Patrick G. et all. New concepts of coagulation and bleeding in liver disease. *Intern Emerg Med.*, 2010, vol. 5 p. 3-6.
7. Peak-Radosavljevic M. Review article: coagulation disorders in chronic liver disease. *Pharmacol Ther.*, 2007, vol. 27, p. 21-28.
8. Pluta A. et all. Coagulopathy in liver disease. *Adv Med Sci.*, 2010, vol. 55 (1 supl), p. 16-21.
9. Tripodi A., Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med.*, 2011, vol. 365, p. 147-56.
10. Tripodi A., Primignani M., Mannucci PM. Abnormalities of hemostasis and bleeding in chronic liver disease: the paradigm is challenged. *Intern Emerg Med.*, 2009, doi: 10.1007/s11739-009-0302-z.



ASPECTE CLINICE ȘI PARACLINICE ALE BOLII CROHN CLINICAL AND PARACLINICAL FEATURES OF CROHN'S DISEASE КЛИНИЧЕСКИЕ И ПАРАКЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БОЛЕЗНИ КРОНА

Sirbu Ion, Svetlana Țurcan

Disciplina Gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

The aim of the study was clinical and paraclinical analysis of Crohn's disease (CD) in Republic of Moldova.

Methods. It was made a descriptive-retrospective study, wherein was selected 42 patients with CD diagnosed by endoscopic and histological methods in Republican Clinical Hospital in 2014-2015 years. It was analyzed the frequency and character of clinical symptoms and some of paraclinical aspects like biochemical liver and pancreatic test. It was searched the correlation between CD activity index (CDAI) and clinical and paraclinical parameters.

Results and conclusions. The most frequent symptom was pain (98%), with a moderate or severe intensity (78%). The diarrhea of light or moderate intensity was established in 62% cases, and weights lose in 38%.

At the complete blood counts was determined a high sensibility of erythrocyte sedimentation rate (61%) and thrombocytosis (54%). It was found a positive strong correlation between CDAI and severity of pain and diarrhea, and negative moderate correlation between CD activity index and the level of total protein and prothrombin.

Keywords: Crohn's disease, clinical symptoms, paraclinical aspects, correlation.

Резюме

Цель. Анализ клинических и параклинических аспектов болезни Крона в Республике Молдова.

Методы. В ретроспективном анализе было изучено 42 больных с болезнью Крона, диагностированных эндоскопическим или гистологическим методом в течении 2014-2015 годов. Была исследована частота и тяжесть клинических симптомов и некоторых биохимических проб печени и поджелудочной железы и определен коэффициент корреляции между клинической активностью и симптомами или результатами анализов.

Результаты и выводы. В 98% был выявлен болевой синдром, чаще средней или тяжелой степени (78%). У 62% больных заболевание проявлялось поносом и у 38% - потерей веса тела. Увеличение скорости оседания эритроцитов зарегистрировано в 61% случаев, наличие тромбоцитоза - в 54%. Была установлена выраженная прямая корреляция между индексом активности болезни Крона и болью/поносом, и средняя обратная корреляция между активностью заболевания и уровнем протромбина и общего белка.

Ключевые слова: болезнь Крона, клинические симптомы, параклинические данные, коэффициент корреляции.

Introducere

Boala Crohn (BC) este o maladie inflamatorie cronică, ce prezintă interes deosebit, deoarece incidența pe plan mondial crește răspîndindu-se și la țările situate în regiunile de sud-est ale Europei, evoluția bolii devine tot mai severă cu afectarea contingentului tot mai tînăr a populației generale [2, 5, 6]. Teoria patogenetică nefiind elucidată complet și tratamentul complex de lungă durată atribuie bolii un grad sporit de atenție din partea medicilor.

Studiile din Republica Moldova referitor la evoluția bolii și aspectele sale clinico-paraclinice nu sunt suficiente, ceea ce argumentează necesitatea cercetării clinice pentru evaluarea caracterului și a evoluției bolii, și pentru comparația rezultatelor cu alte studii din Europa, inclusiv din România, unde a fost demonstrată evoluția stenoizantă și/sau penetrantă a bolii în cca 60% cazuri [3].

Astfel **scopul lucrării** a fost de a analiza particularitățile clinice, paraclinice și evolutive ale bolii Crohn în Republica Moldova.

Materiale și metode. În studiul retrospectiv descriptiv au fost incluși 42 de pacienți tratați cu BC în Spitalul Clinic Republican în secțiile de gastroenterologie și chirurgie colorectală pe perioada anilor 2014-2015. În jumătate de cazuri metoda de diagnostic folosită a fost histologică, în o treime de cazuri diagnosticul a fost pus pe baza colonoscopiei. Supravegherea pacienților a fost efectuată conform unui *protocol clinic standardizat*, ce include: date generale (nume, vîrstă, sex, profesie); date demografice (naționalitatea, zona); date clinice (statut ponderal, temperatură, acuze, date obiective, etc.); date paraclinice de laborator (hemoleucograma, probe biochimice hepatice și pancreatice), instrumentale (endoscopice, radiologice) și histologice; indicele de severitate a bolii după Best (CDAI), diagnosticul după clasificarea Montreal, recomandată de Organizația Europeană pentru studiul bolii Crohn și colitei (tabelul 1) [1, 4].

Tabelul 1

Clasificarea Montreal a bolii Crohn

Vîrsta la apariția bolii	A1 – < 17 ani A2 – 17 - 40 ani A3 – > 40 ani
Localizarea afectării	L1 – ileon L2 – colon L3 – ileocolon L4 – tractul gastrointestinal superior
Evoluția bolii Crohn	B1 – fără stenoizare/penetrare B2 – cu stenoizare B3 – cu penetrare P – cu afectare perianală

Rezultatele obținute au fost prelucrate prin metoda descriptivă și corelațională, utilizînd criteriile χ^2 și coeficientul de corelare Pearson cu evaluarea veridicității conform scorului *Chedoc*.

Rezultate și discuții. Vîrsta medie a pacienților a fost de $38,5 \pm 13,6$ ani, cu tendința de predominare a sexului masculin (60%), $\chi^2=0,76$, $p>0,05$.

În 98% cazuri, durerea a fost acuza de bază a bolnavului, preponderent de intensitate moderată (52%) și severă (26%). Diareea a fost semnalată în proporție de 62%, de o severitate ușoară și moderată în mai mult de jumătate de cazuri, la 38% scaunul a fost normal. Pierderea ponderală a fost prezentă doar la o treime de bolnavi (38%).

Conform evoluției bolii putem atenționa prevalența grupului de vîrstă A2 (17 – 40 ani) conform clasificării Montreal (61% de bolnavi). Afectarea tractului digestiv de către boala Crohn a fost egală între localizarea procesului la nivelul ileonului terminal (35%) și ileocolonului (35%), iar în 30% cazuri a fost afectat doar colonul. Localizarea la nivelul tractului digestiv superior nu a fost depistată la nici un pacient.

Evoluția bolii conform rezultatelor obținute a fost de tip B1 – fără stenoizare și/sau penetrare la 47% de cazuri. Stenoza s-a diagnosticat în 31% cazuri, iar penetrarea la 22% din bolnavi. Afectarea asociată perianală a fost întîlnită doar la 9% de cazuri.

Din datele paraclinice se observă prezența unei anemii ușoare la 38% și o anemie moderată la 22% din cazuri.

Corelația inversă între CDAI și proteina totală și protrombina s-a dovedit a fi una moderată ($r_2 = -0,48$), și o corelație directă puternică între CDAI și durere/diaree ($r_2 = +0,71$). Febra și pierderea ponderală au o corelație slabă cu indicele de activitate a bolii Crohn ($r_2 = +0,29$).

Concluzii

1. Durerea abdominală de o intensitate moderată sau severă este cel mai frecvent semn clinic prezent la 98% pacienți, care îl face pe bolnav să se adreseze la medic.

2. Diareea are o rată de asemenea înaltă, dar nu este obligatorie în boala Crohn. Prevalează diareea ușoară și moderată.

3. Sindromul inflamator este prezent în majoritatea cazurilor (69%), mai frecvent exprimat prin viteza de sedimentare a eritrocitelor accelerată. Sindromul anemic și hemoragic sunt des întîlnite, dar nu prevalează tabloul clinic.

4. Picul de vîrstă în BC este la vîrsta tînără, aptă de muncă.

5. Tipul de evoluție cel mai frecvent este B1, însă o rată semnificativă de pacienți au evoluție cu stenoizare (31%) sau penetrare (22%).

6. A fost depistată corelația inversă moderată între activitatea bolii Crohn și proteina totală/protrombina.

Bibliografie

- Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congress of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; p. 8-15.
- Gert Van Assche, Axel Dignass, Julian Panes, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease, 2010, p.8-9.
- Pătrascu T., Catrina E., Doran H. Et al. Implicații chirurgicale ale localizărilor intestinale în boala Crohn, 2009, p. 705-714.
- Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: contro-versies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749–53.
- Țurcan S. Colita ulcerativă. *CEP Medicina*, Chișinău, 2012, 192p.
- Zois C. et al. Neorologic manifestation in inflammatory bowel disease: Current knowledge and novel insights. *J. Crohn's Colitis*, 2010, 4(2), p. 115-124.



ROLUL POLIMORFISMULUI GENELOR SINTAZELOR OXIDULUI NITRIC ÎN BOALA DE REFLUX GASTROESOFAGIAN

THE ROLE OF NITRIC OXIDE SYNTHASES GENE POLYMORPHISM IN GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА СИНТАЗ ОКСИДА АЗОТА В РАЗВИТИИ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Alina Scurtu¹, V. Istrati¹, A. Scorpan¹, Svetlana Gavriluc¹

¹ –Departamentul Medicina Internă, Disciplina Medicină Internă Semiologie, USMF „Nicolae Testemițanu”

Summary

Research is focused on the study of the polymorphism of NOS1 and NOS2 gene, encoding nitric oxide synthases, in patients with gastroesophageal reflux disease (GERD). The study was conducted on 106 patients with GERD and 106 healthy individuals (case-control). It was found that carriers of genotype T/T C/T of the gene NOS1 in patients with GERD and duration of disease more than 10 years have an association with an increased risk of development of erosive esophagitis 3 times greater than C/C and C/T. According to available data, we find that genotype C/C of the gene NOS1 manifest a protective function in the development of severe gastroesophageal reflux disease. Allelic variant C/C of NOS2 gene is more common in patients with GERD, compared with controls. Carriers genotype C/C polymorphism of the gene G954C NOS2 in patients with GERD and duration of the disease more than 10 years have an association with an increased risk for the development of erosive esophagitis 3,9 times greater than the G/G and G/C.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, polymorphism

Резюме

Исследование было посвящено изучению полиморфизма генов, кодирующих синтаз оксид азота, NOS1 и NOS2 у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Исследование было проведено у 106 пациентов с ГЭРБ и 106 здоровых людей. Было обнаружено, что носители генотипа T/T полиморфизма C/T гены NOS1 у пациентов с ГЭРБ с длительностью заболевания более 10 лет имеют риск развития эрозивного эзофагита в 3 раза выше, чем у носителей генотипа C/C и C/T. Наши результаты показывают, что генотип C/C гены NOS1 проявляет защитную функцию в развитии тяжелых форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Аллельный вариант C/C гены NOS2 чаще встречается у пациентов с ГЭРБ, по сравнению с контрольной группой. Носители генотипа C/C полиморфизма G954C гены NOS2 у пациентов с ГЭРБ, длительностью заболевания более 10 лет, имеют связь с риском развития эрозивного эзофагита в 3,9 раза больше, чем носители генотипов G/G и G/C.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, оксид азота, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Introducere

Numeroși factori (exogeni și endogeni) joacă un anumit rol în patogeneza bolii de reflux gastroesofagian (BRGE). În literatura de specialitate este dezvăluită legătura între boala de reflux gastroesofagian și factorii genetici. Există multiple studii consacrate polimorfismului genetic, ce influențează asupra reacțiilor inflamatorii, metabolismului substanțelor medicamentoase și mutațiilor genetice, dar și genele legate de riscul dezvoltării bolii de reflux gastroesofagian, esofagului Barret și adenocarcinomului esofagian.

În ultimul timp s-au efectuat câteva cercetări în diferite țări, care arată legătura dintre mulțimea factorilor genetici și BRGE, complicațiile ei, esofagul Barret și adenocarcinomul. Factorii genetici includ rolul polimorfismului unor gene care codează citokinele pro- și antiinflamatorii, gena COX-2, care este enzima principală în sinteza prostaglandinei, gena care reglează proteinele ciclului celular, genele factorului de creștere epidermal, etc.

Se presupune, că unul din cele mai importante verigi

în mecanismul de producere și de evoluție a bolii de reflux gastroesofagian (BRGE), afecțiune cu o patogenie complexă multifactorială, este dereglarea metabolismului NO. Relaxările spontane ale sfincterului esofagian inferior (SEI) sunt determinate de colecistochinină, care stimulează sinteza NO, de dereglările acțiunii colinergice sau de creșterea acțiunii de inhibiție a neurotransmițătorului NO. În plus, NO endogen este implicat, cel puțin parțial, în reglementarea fiziologică a motilității porțiunii distale a esofagului și SEI, dereglează motilitatea esofagiană, reducând frecvența și amplitudinea peristaltismului primar.

Un rol foarte important în organism posedă gena NOS2, care codifică sintază inductibilă a oxidului nitric (iNOS). Aceasta izoformă a sintazei NO, este inductibilă și produce oxid nitric în cantități mari, fiind indusă de citochinele proinflamatorii. Deoarece oxidul nitric, produs excesiv, participă în procesele inflamatorii ale esofagului, astfel poate reflecta procesul patologic al esofagului, poate servi ca marker inflamator al bolii. Însă, date despre rolul polimorfismului genelor NOS1 și NOS2

în declanșarea și evoluția BRGE în literatura de specialitate nu am găsit.

Scopul lucrării. Studiarea polimorfismului genelor, care codifică sintazele oxidului nitric: NOS1 și NOS2 la pacienții cu boala de reflux gastroesofagian.

Material și metode. Studiul a fost efectuat la 106 pacienți cu BRGE și 106 persoane sănătoase (caz-control), care au alcătuit lotul martor în vârstă de 17-79 ani. Lotul martor a inclus 44 (41,5%) bărbați și 62 (58,5%) femei. Lotul de bază a fost divizat în 2 subloturi: lotul de bază 1 format din 45 (42,5%) pacienți cu boala de reflux gastroesofagian, forma non-erozivă și lotul de bază 2, format din 61 (57,5%) pacienți cu forma erozivă. Polimorfismul genelor candidate (C/T al genei NOS1 și G954C al genei NOS2-promotor) s-a identificat prin metoda de analiză a lungimii fragmentelor amplificate și a fragmentelor polimorfe de restricție (restriction fragment length polymorfism, RFLP). ADN-ul genomic a fost extras din probele de sânge prin metode standard. Identificarea genotipurilor genei NOS1 și NOS2 la persoanele investigate s-a efectuat prin amplificarea porțiunilor corespunzătoare a genomului genelor NOS1 și NOS2, utilizând metoda PCR cu primerii specifici. Au fost calculate odds ratio (OR) și intervale de încredere (95% CI) – stabilirea asocierii între polimorfisme și complicații BRGE.

Rezultate și discuții. Distribuția genotipurilor genelor NOS1 și NOS2 în lotul martor și pacienții cu boala de reflux gastroesofagian. Analizând frecvența polimorfismului C/T al genei NOS1, constatăm că în lotul de bază, variantele alelice C/C și T/T se întâlnesc cu o frecvență identică (26,4% și 25,5%), dar predomină varianta alelică C/T cu frecvență de 48,1%. Această diferență este semnificativă ($p < 0,05$). Comparativ cu lotul martor, constatăm, de asemenea predominarea variantei alelice C/T 47,2%, dar variantele C/C și T/T se întâlnesc cu o frecvență diferită față de lotul de bază: C/C=35,8%; T/T=17,0%. Această diferență a frecvenței variantelor alelice C/C și T/T au o semnificație statistică veridică ($p < 0,05$). De menționat, că comparând frecvența variantelor alelice a polimorfismului genei NOS1, în lotul de bază și lotul martor, constatăm că nu există diferență a frecvenței variantei alelice C/T în ambele loturi, respectiv LB=48,1%; LM=47,2%. Varianta alelică C/C este mai frecventă în lotul martor (35,8%), comparativ cu LB-26,4%, iar varianta alelică T/T mai des se întâlnește în lotul de bază (25,5%), iar în lotul martor are o frecvență de numai 17,0%. Dar, și această diferență nu este semnificativă ($p = 0,057$). De menționat, că la persoanele sănătoase predomină purtătorii alelei C, diferența statistic semnificativă ($p < 0,05$). Astfel s-a stabilit că persoanele sănătoase a lotului martor sunt purtători al alelei C, comparativ cu lotul de bază, unde alelele C și T au o distribuție egală.

A fost cercetată distribuția genotipurilor **genei NOS2** în lotul martor și pacienții cu boala de reflux gastroesofagian. Genotipurile polimorfismului G/C a genei NOS2 au o distribuție neuniformă atât în lotul de bază, cât și în lotul martor. Variantele alelice G/G și C/C se întâlnesc cu o frecvență egală în lotul de bază (27,4% și 25,5%). În același timp menționăm, că este diferită distribuția acestor variante alelice în lotul martor. Constatăm că, evident predomină varianta alelică G/G=44,3%, asupra variantei C/C=12,3%. Această diferență este statistic semnificativă ($p < 0,01$).

Această analiză ne permite să constatăm, că varianta alelică C/C a polimorfismului G954C a genei NOS2-promotor se întâlnește cu o frecvență mai mică în ambele loturi, dar statistic semnificativ în lotul martor ($p < 0,01$).

În același timp, analizând gena NOS2 la pacienții cu BRGE și lotul martor, constatăm, că varianta alelică C/C la pacienții cu BRGE predomină (25,5%), comparativ cu lotul martor (12,3%), $p < 0,05$.

Distribuția genotipurilor genelor NOS1 și NOS2 și asocierea cu riscul de dezvoltare a esofagitei de reflux la pacienții cu diferite forme ale BRGE în raport cu durata maladiei. A fost efectuată analiza distribuției variantelor alelice a polimorfismului genei NOS1 în raport cu durata maladiei. S-a constatat că varianta alelică C/C se întâlnește cu o frecvență de 27,5% la pacienții cu durata maladiei sub 10 ani, comparativ cu 35,8% din lotul martor ($p > 0,05$).

În același timp se constată o frecvență joasă a acestei variante alelice (C/C) la pacienții cu o durată a maladiei mai mult de 10 ani, respectiv 10,8% și 35,8% din lotul martor ($p < 0,05$). Referitor la varianta alelica T/T se constată o frecvență mai mare la pacienții cu durata maladiei mai mare de 10 ani (51,1%), comparativ cu lotul martor (17,0%), ($p < 0,01$). Reieșind din diferența de distribuție a diferitor variante alelice a polimorfismului C/T al genei NOS1, a fost calculat riscul dezvoltării diferitor forme de esofagită în dependență de durata maladiei.

Tabelul 1

Riscul de esofagită în funcție de genotip pentru polimorfismul C/T al genei NOS1 cu durata maladiei > 10 ani

Varianta alelică	> 10 ani		Lotul martor		OR (95%CI)	p
	abs.	%	abs.	%		
C/C	4	10,8	38	35,8	0,30 (0,10-0,90)	<0,05
C/T	14	37,8	50	47,2	0,80 (0,39-1,61)	>0,05
T/T	19	51,4	18	17,0	3,0 (1,43-6,37)	<0,01
Total	37		106			

Rezultatele noastre arată că purtătorii genotipului T/T a polimorfismului C/T a genei NOS1 la pacienții cu BRGE și cu durata maladiei mai mult de 10 ani au o asociere cu un risc crescut de dezvoltare a esofagitei erozive de 3 ori mai mare decât C/C și C/T (OR 3,0; (95%CL: (1,43- 6,37), $p < 0,01$, respectiv, OR 0,30; 95% CI: 0,10-1,90 și OR 0,80; 95% CI: 0,39-1,61).

Analizând tabelul 1, constatăm, că purtătorii genotipului C/C a polimorfismului C/T a genei NOS1 la pacienții cu BRGE și durata maladiei mai mult de 10 ani au o asociere cu un risc scăzut și a conferit protecție împotriva dezvoltării esofagitei erozive (OR 0,30; 95% CI: 0,10-1,90), $p < 0,05$. Conform datelor obținute, constatăm că genotipul C/C al genei NOS1 poartă o funcție protectivă în dezvoltarea formelor severe a bolii de reflux gastroesofagian.

Frecvența genotipurilor polimorfismului G954C a genei NOS2 și asocierea cu riscul de dezvoltare a esofagitei de reflux la pacienții cu diferite forme ale BRGE în raport cu durata maladiei.

A fost analizată frecvența genotipurilor polimorfismului G954C a genei NOS2 și asocierea cu riscul de dezvoltare a esofagitei de reflux la pacienții cu diferite forme ale BRGE în dependență de durata maladiei. S-a constatat că varianta alelică

C/C la pacienții cu durata maladiei sub 10 ani, se întâlnește cu o frecvență sporită (24%), comparativ cu 12,3% din lotul martor), dar diferența statistic nesemnificativă ($p > 0,05$).

Tabelul 2

Riscul de esofagită în funcție de genotip pentru polimorfismul G954C a genei NOS2-promotor cu durata maladiei < 10 ani

Varianta alelică	< 10 ani		Lotul martor		OR (95%CI)	p
	abs.	%	abs.	%		
G/G	25	33,3	47	44,3	0,76 (0,43-1,34)	>0,05
G/C	32	42,7	46	43,4	0,99 (0,58-1,71)	>0,05
C/C	18	24	13	12,3	1,87 (0,85-4,09)	>0,05
Total	75		106			

Analizând polimorfismul genei NOS2 la pacienții cu BRGE în dependență de durata maladiei, constatăm că varianta alelică C/C la homozigoți se întâlnește mai frecvent la pacienții cu durata maladiei mai mare de 10 ani: 48,4% comparativ cu 24% la pacienții cu durata până la 10 ani și respectiv 12,3% - lotul martor. Diferențele repartizării genotipurilor polimorfismului G954C a genei NOS2-promotor la pacienții cu durata maladiei < 10 ani au fost nesemnificative statistic pentru asocierea cu un risc de esofagită erozivă.

Tabelul 3

Riscul de esofagită în funcție de genotip pentru polimorfismul G954C a genei NOS2-promotor cu durata maladiei > 10 ani

Varianta alelică	>10 ani		Lotul martor		OR (95%CI)	p
	abs.	%	abs.	%		
G/G	9	29,1	47	44,3	0,65 (0,3-1,54)	>0,05
G/C	7	22,5	45	43,4	0,53 (0,22-1,30)	>0,05
C/C	15	48,4	13	12,3	3,9 (1,7-9,17)	<0,01
Total	31		106			

Conform datelor obținute, referitor la polimorfismul G/G al genei NOS2, elucidate în tab.3, constatăm, că asocierea cu un risc de dezvoltare a esofagitei în funcție de genotip pentru polimorfismul G954C a genei NOS2-promotor cu durata maladiei > 10 ani s-a observat, că purtătorii genotipului C/C au o asociere cu un risc crescut de dezvoltare a esofagitei erozive de 3,9 ori mai mare decât G/G și G/C (OR 3,9; 95%CI: (1,7-9,17), $p < 0,01$, respectiv, OR 0,65; 95% CI: 0,3-1,54 și OR 0,53; 95% CI: 0,22-1,30).

Concluzii

1. Examenul polimorfismului genelor NOS1 nu a constatat diferență statistică între lotul de bază și lotul martor la variantele alelice C/C și C/T. Varianta alelică T/T este statistic nesemnificativă mai frecvent în lotul de baza, comparativ cu lotul martor: 25,5% și 17,0%, respectiv ($p = 0,057$).

2. Varianta alelică C/C a genei NOS2 este mai frecventă la pacienții cu BRGE erozivă (27,9%) și la pacienții cu BRGE non-erozivă (20,0%), comparativ cu lotul martor (12,3%), $p < 0,05$.

3. Purtătorii genotipului T/T polimorfismul C/T a genei NOS1 la pacienții cu BRGE și cu durata maladiei mai mult de 10 ani au o asociere cu un risc crescut de dezvoltare a esofagitei erozive de 3 ori mai mare decât C/C și C/T.

4. Purtătorii genotipului C/C polimorfismul C/T a genei NOS1 la pacienții cu BRGE și durata maladiei mai mult de 10 ani au o asociere cu un risc scăzut și a conferit protecție împotriva dezvoltării esofagitei erozive (OR 0,30; 95% CI: 0,10-1,90), $p < 0,05$. Conform datelor obținute, constatăm că genotipul C/C al genei NOS1 poartă o funcție protectivă în dezvoltarea formelor severe a bolii de reflux gastroesofagian.

Bibliografie

1. Ichim A., Istrati V., Manea D. et al. Prevalența variantelor alelice GLU298ASP ale genei NOS3 la pacienții cu infarct miocardic. Arta Medica. 2007, no. 4, p. 34-36.
2. Lupașco I., Dumbravă V-T., Romanciuc I. Boala de reflux gastroesofagiană. Ghid de practică medicală. Chișinău, 2002, 112 p.
3. Lee Y.Y., McColl K.E. Pathophysiology of gastroesophageal reflux disease. Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2013, vol. 27, no. 3, p. 339-351.
4. Scurtu A. Rolul polimorfismului genetic în geneza bolii de reflux gastroesofagian. În: Arta Medica. Chișinău, 2015, nr.2(55), p.33-35
5. Sobhani I. Le reflux gastro- esophagien est-il hereditaire? Hepato-gastro.2004, vol. 11, no1. p. 19-26.
6. Biramijamal F. Chapter 1. Association of COX-2 Promoter Polymorphism with Gastroesophageal Reflux Disease (GERD) and Gastrointestinal Cancers from Iran: An Application for the Design of Early Detection of Cancer and Providing Prognostic Information to Patients in a Clinical Setting 1. In: Cancer Management. Hashad D. (ed.). InTech, 2012, p. 1-12.
7. Cameron A., Lagergren J., Henriksson C. et al. Gastroesophageal reflux disease in monozygotic and dizygotic twins. Gastroenterology. 2002, vol. 122, no. 1, p. 55-59.
8. Mohammed I., Cherkas L., Riley S. et al. Genetic influences in gastro-oesophageal reflux disease: a twin study. Gut. 2003, vol. 52, no. 8, p. 1085-1089.



FORME FARMACEUTICE UTILIZATE ÎN TRATAMENTUL MALADII-LOR HEPATICE

INDUSTRIAL PHARMACEUTICAL FORMS USED IN THE TREATMENT OF LIVER DISEASES

ПРОМЫШЛЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В ГЕПАТОЛОГИИ

Alexandru Znagovan¹, Iulianna Lupașco², Vlada-Tatiana Dumbrava², Ludmila Ceban¹

¹ – Catedra de tehnologie a medicamentelor, USMF "Nicolae Testemițanu"

² – Disciplina de Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF "Nicolae Testemițanu"

Summary

In this scientific article the author has presented an analysis of the pharmaceutical preparations and their forms used for treatment of liver disorders based on those recorded in the State Nomenclature of the Republic of Moldova until the 31st march 2016 according to Anatomical Therapeutic Chemical classification, dose, division, country and industrial pharmaceutical company producing, producer price, terms of validity.

Key words: pharmaceutical forms, liver disease, hepatic disease, preparations, dose, accessibility.

Резюме

Представлен анализ лекарственных форм используемых для лечения заболеваний печени на основе зарегистрированных в Государственном Реестре РМ до 31.03.2016 в соответствии с классификацией АТС, дозировкой, разделением, страны и фармацевтической компании промышленного производства, цены производителя, срока годности.

Ключевые слова: лекарственные формы, болезни печени, гепатиты, препараты, дозировка, доступность

Introducere

Actualitatea temei este direct legată de incidența afecțiunilor hepatice, și în special a hepatitelor virale atât pe întreaga planetă, cât și în Republica Moldova [1]. Pe glob se atestă peste 500 mln de bolnavi cu afecțiuni ale ficatului, care variază după severitate de la stări cu recuperare integrală pînă la stări periculoase pentru viață sau boală pentru tot restul vieții [3]. Prevenirea și tratamentul lor dintotdeauna a fost, este și va rămîne o problemă actuală și dificilă. Motivul răspîndirii acestor boli periculoase, este și absența informației clare despre metodele de protecție, profilaxie și tratament. O problemă rămîne și accesibilitatea la un tratament eficient, deseori legat de costul ridicat al medicamentelor, care nu pot fi ieftine, deoarece multe dintre ele sunt complexe, înalt tehnologizate.

Noi credem că mediatizarea și cunoașterea particularităților de răspîndire, cauzelor apariției simptomelor maladiilor hepatice, hepatitelor, a tacticilor și a formelor farmaceutice pentru prevenire și tratament le poate direct reduce incidența și optimiza tratamentul.

Materiale și metode

În calitate de materiale au servit datele privind înregistrarea formelor farmaceutice în Nomenclatorul de Stat al RM, rezultatele analizei producătorilor și producerii

din segmentul dat de medicamente, a prețurilor pentru medicamentele fabricate și a termenului lor de valabilitate declarat de către producător.

Metodologia cercetării științifice a fost elaborată în baza publicațiilor autorilor autohtoni [2, 11], utilizînd metodele: analitică, statistică descriptivă, de comparație, analiza prețurilor, analiza canonică. Studiul a fost efectuat în perioada pînă la 31.03.2015.

Rezultate și discuții

Patologia ficatului poate fi provocată de diferiți factori: virali (B, C, D, E, A, G), alcool, metabolic, tumoral, toxici, parazitari, etc [4, 5, 6].

Profilaxia hepatitelor include: respectarea strictă a igienei personale, vaccinarea obligatorie (hepatita A și B), vaccinuri (sterile suspension for intramuscular injection): Vaccin pentru prevenirea hepatitei A – HAVRIX, 2, Vaccin pentru prevenirea hepatitei B – Sci-B-Vac™, SciGen IL, Israel, H-B-Vax II, Schering-Plough Central East AG (prod.: Merck Sharp & Dohme B.V., Olanda; Merck Sharp & Dohme Corp., SUA), Elveția, Hepatitis-B Vaccine (rDNA) Adult, Serum Institute of India Ltd, India, Shanvac®-B, Shantha Biotechnics Private Limited, India, Engerix™-B, GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belgia. Vaccinarea împotriva virusului hepatitei B nu este pe toată viața! Schemele uzuale presupun o vaccinare cu

trei doze, care asigură protecția pentru un interval cuprins între 5 și 10 ani [7].

Multitudinea de stări patologice ale ficatului presupune utilizarea în tratamentul și profilaxia lor a unui arsenal la fel de variat de forme farmaceutice și substanțe active.

În Republica Moldova, conform listei ATC, subcodul – A 05 Terapia hepatică (dar și subcodurile – J05 Antivirale, – A 07 Antidiareice, antiinflamatoare/antiinfecțioase intestinale, subcodul – A16AA02 Alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, și subcodul – L Antineoplazice și imunomodulatoare, ș.a.), include peste 10 subsubcoduri, după cum urmează [8, 9]:

A 05 AA 02 Acidum ursodeoxicolicum

A 05 AX 02 Hymecromonum

A 05 AX N1 Cynara scolymus

A 05 B Phosphatidylcholine + Glycyrrhizinate trisodium

A 05 BA Phospholipidum, Phosphatidylcholine,

Essentiale, Liv. 52

A 05 BA 01 Arginini aspartas

A 05 BA 03 Silymarinum, Legalon

A 05 C Lipoidum PPL-400 + Methioninum, Chophytol,

A 07 Antidiareice, antiinflamatoare/antiinfecțioase intestinale

A16AA02 Alte produse pentru tractul digestiv și metabolism, Ademetoninum

J05 Antivirale, Simeprevir, Ribavirina, ș.a.

L 03 Antineoplazice și imunomodulatoare, Pegasys®, Imuheptin, ș.a.

Astfel, tratamentul patologiilor ficatului este un tratament complex, și în afară de vaccinare, include administrarea de diverse preparate medicamentoase: antivirale, hepatoprotectoare, diuretice, imunomodulatoare și imunosupresoare, antiinflamatoare, enterosorbenti, dezintoxicante, anabolice nesteroidiene, vitamine, ș.a.

Preparatele utilizate în tratamentul patologiilor ficatului, înregistrate în RM sunt prezente în 12 forme farmaceutice: [9, 10]

– picături orale/soluție – 3, granule/sol. orală – 1, produs vegetal fragmentat – 7, suspensie orală – 2, siropuri – 5, drajeuri – 7, uleiuri – 2, supozitoare – 2, capsule – 77 (incl. caps. gastrorez. – 1), comprimate – 29 (incl. comprimate filmate – 9, comprimate filmate gastrorezistente – 2), soluții injectabile în fiole – 10, pulbere/soluție injectabilă – 6, pulbere liofilizată și solvent pentru soluție injectabilă în stilou injector preumplut – 10, soluție injectabilă în seringă preumplută – 7, liofilizat./sol. inj. – 5, soluție perfuzabilă – 7, concentrat/soluție perfuzabilă – 1.

Conform datelor din Nomenclatorul de stat al RM ponderea preparatelor și a formelor lor farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor hepatice, subcod – A 05 Terapia hepatică în raport cu preparatele incluse în codul – A Tract digestiv și metabolism constituie aproximativ 12,39%. Dintre care soluții injectabile (sumar) – 23,59% (46), supozitoare – 1,02% (2), comprimate – 14,87% (29), capsule – 39,49% (77), drajeuri – 3,59% (7), produse vegetale – 3,59% (7), soluții orale – 6,67% (13), ș.a.

Formele farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor ficatului, conform Nomenclatorului de stat al RM sunt prezentate în figura 1.

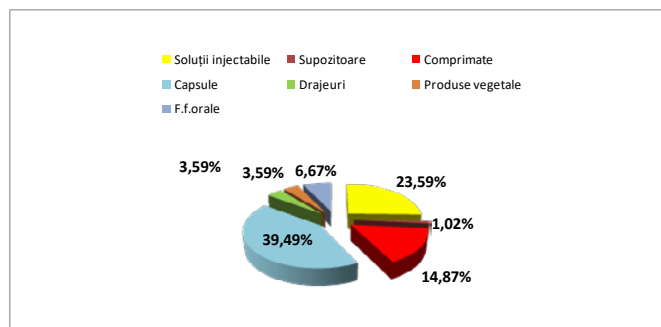


Figura 1. Formele farmaceutice utilizate în tratamentul afecțiunilor hepatice, conform Nomenclatorului de stat al RM

Datele din figura 1 demonstrează faptul că, capsulele, soluțiile injectabile și comprimatele sunt în topul formelor farmaceutice înregistrate în RM, utilizate în tratamentul patologiilor ficatului [9, 10].

Producători de medicamente

A. Țări (fig. 2)

Din 23 de țări producătoare de forme farmaceutice utilizate în tratamentul afecțiunilor ficatului prima poziție revine – Republicii Moldova cu – 19,49% (38 forme înregistrate), urmată de – Ucraina cu – 11,79% (23 de forme înregistrate), – Rusia cu – 7,69% (15 forme), – Germania cu – 7,18% (14 forme), – România cu – 6,67% (13 forme), – Marea Britanie cu – 6,15% (12 forme), – Elveția și India cu câte – 5,13% (10 forme), – Austria cu – 3,08% (6 forme), – Franța cu – 2,56% (5 forme), Bulgaria, Egipt, Republica Belarusi și Vietnam cu câte – 1,54% (3 forme), – Armenia, Cehia, Italia, Japonia, Luxemburg, Pakistan cu câte – 1,02% (2 forme), Belgia, Polonia, Thailanda cu câte – 0,51% (1 formă).

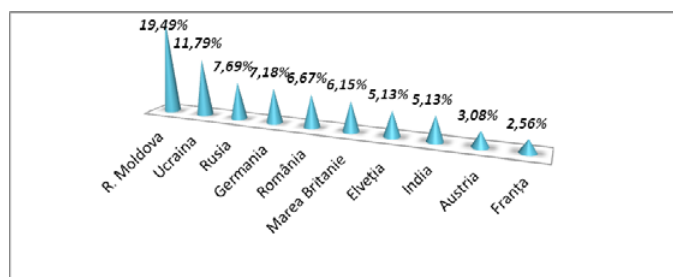


Figura 2. Top 10 țări producătoare de forme farmaceutice utilizate în tratamentul afecțiunilor hepatice, înregistrate în RM.

După cum se observă din datele din figura 2 producătorii autohtoni acoperă producerea de forme farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor ficatului cu circa 19,49 la sută.

B. Intreprinderea farmaceutică industrială producătoare

Top 10 întreprinderi farmaceutice industriale producătoare de preparate farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor hepatice (fig. 3), înregistrate în Republica Moldova este condus de 1. Worwag Pharma GmbH&Co.KG (prod.: Solupharm Pharmazeutische Erzeugnisse GmbH, Germania; Worwag Pharma GmbH&Co.KG, Germania) cu 22 preparate; 2. Berlin-Chemie AG (Menarini Group) (prod.: Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Germania; Menarini-Von Heyden

GmbH, Germania; RP Scherer GmbH & Co. KG, Germania) **cu 12** preparate; 3. Dr. Falk Pharma GmbH (prod.: Dr. Falk Pharma GmbH, Germania; Vifor AG, Elveția) **cu 10** preparate; 4. Abbott Healthcare Products B.V. (prod.: Abbott Biologicals B.V., Olanda) **cu 8** preparate înregistrate; 5. Schering-Plough Central East AG (prod.: Merck Sharp&Dohme BV, Olanda; Merck Sharp&Dohme Limited, Marea Britanie) și 6. Takeda GmbH (prod.: Takeda GmbH Betriebsstatte Oranienburg, Germania) **cu câte 4** preparate; 7. Vitapharm-Com SRL, ÎM, Republica Moldova și 8. Farmak SAP, Ucraina **cu câte 3** preparate; 9. Herbion Pakistan Pvt.Ltd și 10. Farmstandart-Leksredstva SAD, Rusia, Pro.Med.CS.Praha a.s, Cehia **cu câte 2** preparate.

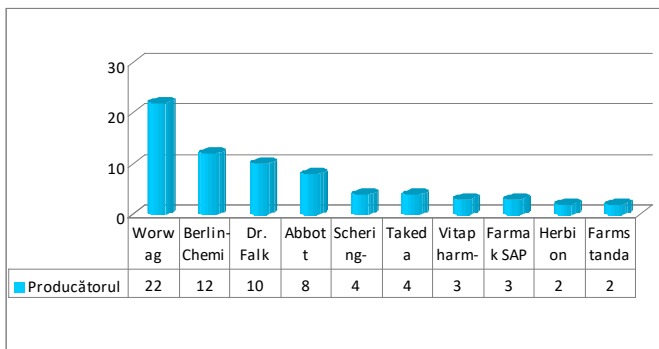


Figura 3. Top 10 întreprindere de producere a formelor farmaceutice utilizate în tratamentul afecțiunilor ficatului, înregistrate în Republica Moldova

Dintre întreprinderile farmaceutice industriale producătoare de medicamente autohtone cele mai multe preparate au fost înregistrate: 1. Vitapharm-Com SRL, ÎM; 2. Ficotehfarm SRL (prod.: Vermodje SRL, SC, Republica Moldova); 3. Balkan Pharmaceuticals SRL, SC și Farmaco SA, ÎM.

Termenul de valabilitate

Unul din factorii decisivi ai asigurării competitivității medicamentelor este calitatea lor. Numeroase forme farmaceutice se găsesc în echilibru nativ, dar se degradează pe măsura cedării energiei libere, stare în care valoarea lor terapeutică scade. De aceea, un parametru important al calității formelor farmaceutice este termenul de valabilitate, determinat prin metode experimentale, ca de ex. met. de "îmbătrânire accelerată" sau prin alte metode de degradare [9].

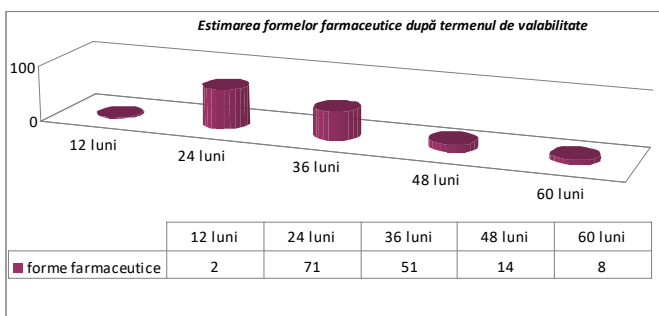


Figura 4. Termenul de valabilitate al formelor farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor ficatului, înregistrate în Republica Moldova

După cum se observă din fig.4 cel mai mare termen de valabilitate declarat de către producător – **60 luni**, îl au 8 forme farmaceutice (Hepa-Merz, conc./sol. perf., 500 mg/ml, 10 ml N10, A05BA, Ornitinum, Merz Pharma GmbH&Co.KG&A, Germania; Legalon 140, caps., 140 mg, N10x2, A05BA03, Silymarinum, Madaus GmbH, Germania (2 preparate), Ursofalk®, caps., 250 mg, N25x2, A05AA02, A05B, Acidum ursodeoxycholicum, Dr. Falk Pharma GmbH (prod.: Dr. Falk Pharma GmbH, Germania; Klocke Pharma - Service GmbH, Germania; Losan Pharma GmbH, Germania), Germania (3 preparate), Flamin-Zdorovie, comprimate, 50 mg, N10x3, A05AX, Helichrysum arenarium L., Zdorovie SRL, Companie farmaceutică, Ucraina (2 preparate)); – 14 forme farmaceutice au declarat termenul de valabilitate – **48 luni** (ex. Ursosan, caps., 250 mg, N10, A05AA02, Acidum ursodeoxycholicum, PRO.MED.CS Praha a.s., Cehia; Sargenor®, sol. orală, 1 g/5 ml, N10x4, A05BA01, Arginini aspartas, MEDA Pharma (prod.: MEDA Manufacturing, Franța), Franța); – 51 de forme farmaceutice au declarat termenul de valabilitate – **36 luni** (ex. Heptral, comprimate filmate gastrorezistente, 500 mg, N10x2, A16AA02, Ademetioninum, Abbott Laboratories GmbH (prod.: AbbVie S.r.l., Italia), Germania); – 71 de forme farmaceutice au declarat termenul de valabilitate – **24 luni** (ex. Essentiale® N, sol. inj., 250 mg, 5 ml N5, A05BA, Combi-nație, A.Nattermann & Cie GmbH (prod.: A.Nattermann & Cie GmbH, Germania; Sanofi Aventis S.A., Spania; Sanofi-Aventis Zrt, Ungaria), Germania); – 2 forme farmaceutice au declarat termenul de valabilitate – **12 luni** (ex. Essentīcaps, caps. moi, 300 mg, N10x5, A05BA, Combi-nație, Minskintercaps ÎU, Republica Bielarusi) [9].

Prețurile producătorilor

Un indice deosebit de important care descrie accesibilitatea la un tratament adecvat și eficient (și coraportul „cost-eficiență”), este prețul la medicamente declarat de către producător. Astfel, 10 dintre formele farmaceutice utilizate în tratamentul patologiilor ficatului cu cel mai mare preț declarat de către producător sunt:

1. Concentrat/sol. perf., **Berlithion® 600 UA**, 600 mg/24 ml, 24 ml N5, A16AX01, Acidum thiocticum, Berlin-Chemie AG (Menarini Group) (prod.: Berlin-Chemie AG (Menarini Group), Germania; hameln pharmaceuticals GmbH, Germania), Germania, Termen de valabilitate – 36 luni, Preț producător (ex works) MDL -226,14, EUR - 11,65.

2. Soluție perfuzabilă **Dialipon®**, 3%, 20 ml N5, A16AX01, Acidum thiocticum, Farmak SAD, Ucraina, Termen de valabilitate – 24 luni, Preț producător (ex works) MDL -270,38, USD – 15,01.

3. Concentrat/sol. perf., **Thiogamma® 600**, 30 mg/ml, 20 ml N5, A16AX01, Acidum thiocticum, Worwag Pharma GmbH&Co.KG (prod.: Solupharm Pharmazeutische Erzeugnisse GmbH, Germania), Germania, Termen de valabilitate – 60 luni, Preț producător (ex works) MDL – 329,02, EUR – 15,53.

4. Capsule **Fosfogliv®**, N10x5, A05AX, Combi-nație, Farmstandart-Leksredstva SAD, Rusia, Termen de valabilitate – 36 luni, Preț producător (ex works) MDL – 367,99, USD – 20,50.

5. Capsule **Imuheptin**, 150 mg, N10x3, A05BA, L03AX,

Imuheptinum, Newton Laboratories SRL (prod.: Arena Group SA, SC, România; Farmaprim SRL, Republica Moldova), Republica Moldova, Termen de valabilitate – 24 luni, Preț producător (ex works) MDL – 398,73, EUR – 19,26.

6. Comprimate **Bicyclol**, 25 mg, N9x2, A05BA, Bicyclolum, Miltonia Health Science Ltd (prod.: Beijing Union Pharmaceutical Factory, China), Marea Britanie, Termen de valabilitate – 36 luni, Preț producător (ex works) MDL – 431,5, EUR – 19,54.

7. Liofilizat+solv./sol. inj., **Fosfogliv**[®], 0,5 g + 0,2 g/2,5 g, N5 + 10 ml N5, A05BA, Phospholipidum + Acidum glycyrrhizicum, Farmstandart-UfaVITA SAD, Rusia, Termen de valabilitate – 24 luni, Preț producător (ex works) MDL – 554,27, EUR – 30,77.

8. Comprimate filmate gastrorezistente **Heptral**[®], 400 mg, N10x2, A16AA02, Ademe-tioninum, Abbott Laboratories SA (prod.: Abbott Srl, Italia; Hospira SpA, Italia), Elveția, Termen de valabilitate – 36 luni, Preț producător (ex works) MDL – 619,66, USD – 34,40.

9. Soluție inject. seringă preumplută **Pegasys**[®], 180 mcg/0,5 ml, N1, L03AB11, Peginter-feronum alfa-2a, Roche Registration Ltd (prod.: F.Hoffmann-La Roche Ltd, Elveția; Roche Diagnostics GmbH, Germania), Elveția, Termen de valabilitate – 36 luni, Preț producător (ex works) MDL – 2952,41, EUR – 137,23.

10. Pulbere+solv./sol. inj., **PegIntron**[®], 120 mcg/0,5 ml, N1+0,7 ml N1, L03AB10, Peg-interferonum alfa-2b, Schering-Plough Central East AG (prod.: Schering-Plough (Brinny) Company, Irlanda; Schering-Plough Labo NV, Belgia), Elveția, Termen de valabilitate – 36 luni, Preț producător (ex works) MDL – 3965,24, EUR – 204,28.

Cel mai mic preț se atestă la forma farmaceutică – comprimate filmate **Allcohol**, N10, A05AX, Farmstandart-Leksredstva SAD, Rusia, Termen de valabilitate – 24 luni, Preț producător (ex works) MDL – 2,34, USD – 0,13,

comprimate gastrorezistente **Cycloferon**[®], 150 mg, N10, L03AX, Methylglucaminum acridonacetatum, Polisan SRL, FFȘT, Rusia, Termen de valabilitate – 24 luni, Preț producător (ex works) MDL – 45,84, RUB – 129,28, și la comprimate filmate **Alfa-lipon**, 300 mg, N10x3, A16AX01, Acidum thiocticum, Uzina de vitamine din Kiev SAP, Ucraina, Termen de valabilitate – 24 luni, Preț producător (ex works) MDL – 110,22, USD – 6,14, ș.a. [8, 10].

Concluzii

1. În Republica Moldova conform clasificării ATC, subcodul – A 05 Terapia hepatică include 8 subsubcoduri cu peste 150 de preparate înregistrate.

2. Dintre formele farmaceutice înregistrate în Nomenclatorul de Stat al RM, utilizate pentru tratarea maladiilor hepatice, cel mai mare număr revine a) capsulelor, b) soluțiilor injectabile și c) comprimatelor.

3. Republica Moldova se situează în fruntea celor 23 țări producătoare, care au înregistrate forme farmaceutice utilizate în tratamentul afecțiunilor ficatului, dar totuși producătorii autohtoni de medicamente acoperă doar 19,49 la sută din acest segment.

4. Cele mai multe preparate, utilizate în tratamentul patologiilor ficatului, înregistrate în Republica Moldova revin întreprinderii de fabricație a medicamentelor industriale din Germania – Worwag Pharma GmbH&Co.KG.

5. Termenul de valabilitate declarat de către producător al formelor farmaceutice utilizate pentru tratarea maladiilor ficatului variază în funcție de natura substanței active și mai puțin, de forma farmaceutică, de la – 60 de luni până la – 12 luni.

6. Prețul de producător la formele farmaceutice utilizate pentru tratarea maladiilor ficatului variază între – 2,34 MDL și – 3965,24 MDL.

Bibliografie

1. Sănătatea publică în Moldova, aa. 2005, 2006, 2007, 2008, MS, Centrul Național de Management în Sănătate.
2. Safta V. et. a. Piața medicamentelor fabricate în Republica Moldova: situația, probleme, soluții., Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, Științe Medicale, Revistă științifico-Practică, 1(24)/2010, p.6
3. www.hepato.ro/raspandirea-transmiterea-si-tratamentul-hepatitei
4. Lista tabelară a bolilor ICD-10-AM vol.1 al clasificării internaționale și statistice a bolilor și problemelor de sănătate înrudite, Revizia 10, modificarea australiană (ICD-10-AM), ed. 3-a, iulie 2002.
5. Vlada-Tatiana Dumbrava., Medicină Internă Vol. II. Gastroenterologie Hepatologie Reumatologie, Ediția II-a, Chișinău: 2008, 748 pag.
6. Lupașco Iu. et al, Ficatul și alcoolul, Chișinău, 2008, 297p
7. Зайцев И.А., Заплатная А.А. Вирусный гепатит В в вопросах и ответах. - Киев, 2006. - 112 с.
8. www.amed.md
9. Nomenclatorul de Stat al RM, varianta electronică., 2016
10. Matcovschi C., Safta V. Ghid farmacoterapeutic: (Medicamente omologate în Republica Moldova), Chișinău, 2010, 1296 p.
11. Bivol A. Aspecte medico-sociale ale maladiilor tractului gastro-intestinal la adulți în Republica Moldova. Autoreferatul tezei de doctor în medicină, Chișinău, 2006, 32p



BINGE-EATING И BINGE-DRINKING

BINGE-EATING AND BINGE-DRINKING

Бабицки Виктория¹, Куцитару Лилия¹, Гонца Вероника¹, Вельтман Эдуард², Фрунзе Николай¹

¹ - Консультативное отделение РКБ

² - Институт Неврологии и Нейрохирургии

Резюме

Проблема нарушения питьевого и пищевого поведения является достаточно молодой, но и крайне актуальной, как в мире, так и в Республике Молдова. Ее актуальность определяет возрастная группа, которую эта проблема затрагивает и ее последствия, такие как психические, физические и социально-экономические.

Ключевые слова: binge-eating, binge-drinking.

Summary

Binge-eating and binge-drinking is a young and actual problem in the world and in Republic of Moldova, because it affects young people. Mental, physical and social-economic disorders are its consequences.

Key words: binge-eating, binge-drinking.

Термин "binge" трактуется как период бесконтрольного, чрезмерного потребления. Сегодня этот термин используют для описания нездоровой модели потребления пищи или алкоголя.

"Binge-eating" (компульсивное переедание или обжорство), что означает неконтролируемое потребление большего чем обычно количества пищи в течении короткого периода времени (2 часа).

"Binge-drinking" - употребление более 5 "дринков" для мужчин и более 4 "дринков" для женщин в течении короткого периода времени (2 часа).

Критерии "binge-eating":

▶ повторяющиеся эпизоды переедания, характеризующиеся употреблением большого количества пищи за короткий промежуток времени и чувством утраты контроля за пищевым поведением

▶ наличие как минимум 3 из 5 сопряженных поведенческих симптомов:

- переедание при отсутствии чувства голода
- прекращение еды лишь при появлении чувства дискомфорта

- высокая скорость еды

- еда в одиночку

• появление чувства подавленности и вины после эпизода переедания

- появление чувства неудовлетворенности собой

▶ выраженный дистресс в связи с эпизодами обжорства

▶ отсутствие компенсаторного дезадаптивного поведения (изнурительные физические нагрузки, искусственно вызванная рвота)

▶ частые (минимум 2 раза/неделю) и повторяющиеся (на протяжении 6 месяцев) эпизоды переедания, сопровождающиеся выраженным дистрессом.

Критерии "binge-drinking":

▶ употребление более 5 стандартных доз для мужчин и более 4 стандартных доз для женщин за короткий промежуток времени (в течении 2 часов) с частотой минимум 1 раз в месяц

▶ повышение концентрации алкоголя в крови до 0.08 г/дл

Стандартная доза алкоголя:

✓ 30 мл крепкого напитка (40% об)

✓ 100 мл вина (13% об)

✓ 250 мл пива (5% об)

Эпидемиология

40% студентов обеих полов злоупотребляют алкогольными напитками. 16-25% студентов женского пола подвержены эпизодам или субклиническому перееданию, из них 10% страдают обжорством. У 40% женщин, обращающихся за лечением расстройств пищевого поведения обнаруживается также проблемное потребление алкогольных напитков.

Факторы риска "BINGE-EATING" и "BINGE-DRINKING"

Наиболее подвержены этим состояниям люди в конце подросткового и в начале взрослого периода жизни, с ярко выраженными неврозами, депрессиями, импульсивные и с тревожными расстройствами. Сказывается аддиктивное поведение и частая коморбидность (т.е. расстройство пищевого поведения повышает риск развития алкогольной зависимости почти в 2 раза).

Общие причины "binge-eating" и "binge-drinking":

▶ наличие нейробиологических нарушений, обуславливающие тягу к пище и алкоголю

- › ожидание негативных или позитивных эмоций
- › в ответ на негативные эмоции
- › избегание негативных эмоций

Осложнения, связанные с ожирением у пациентов с "BINGE-EATING":

- › сахарный диабет 2-го типа
- › гиперхолестеринемия
- › артериальная гипертензия
- › болезни сердечно-сосудистой системы
- › болезни желчного пузыря
- › остеоартрит
- › нарушение менструальной функции у женщин и половой функции у мужчин
- › апноэ сна

У 38% женщин от 25 до 74 лет с ИМТ > 28,9 кг/м² отмечаются клинически значимые депрессивные симптомы.

"Binge-eating" и морбидное ожирение являются надежными маркерами психопатии.

Последствия "BINGE-DRINKING":

- › алкогольный гепатит
- › цирроз печени
- › язвенная болезнь желудка, гастриты, эзофагит
- › ишемическая болезнь сердца
- › артериальная гипертензия
- › сахарный диабет 2 типа
- › остеопороз
- › нарушение менструального цикла у женщин и эректильные дисфункции у мужчин
- › поражение ЦНС
- › дефицит витаминов группы В

Принципы терапии:

- › медикаментозная терапия (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина)
- › диетические программы
- › психотерапия (когнитивная, поведенческая, групповая, семейная)
- › терапия осложнений и сопутствующей патологии

Список литературы

1. C. Ferriter, L.A. Ray / Eating Behaviors 12 (2011) 99-107
2. Сидоров А.В. Типология психологических особенностей пациентов с алиментарным ожирением/ 2012 /www.psystudy.ru
3. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism/ "Drinking Levels Defined".
4. Addiction David Nutt and Liam Nestor / Oxford Psychiatry Library, Key elements of addiction.
5. Binge eating and binge drinking behaviours: Individual differences in adolescents identity styles. Journal of Health Psychology 2014, vol. 19(3) 333-343.
6. Goodman A. (1990). Addiction: Definition and implications. British Journal of Addiction, 85(11), 1403, onlinelibrary.wiley.com
7. Ruth H. Striegel-Moore, Debra L. Franco/ Epidemiology of Binge Eating Disorder, ANNUAL REVIEWS MOBILE, vol.4, pages 305-324 (april 2008).



OPEN ACCESS

STUDIUL PRIVIND ACȚIUNEA VITAMINEI A ASUPRA ORGANISMULUI UMAN

THE STUDY REGARDING THE ACTION OF THE VITAMIN A ON THE HUMAN BODY

ИССЛЕДОВАНИЕ ОТНОСИТЕЛЬНО ДЕЙСТВИЯ ВИТАМИНА А НА ЧЕЛОВЕКЕ

Ion Castraveț¹

¹ – elev în clasa XII-a, Liceul Academiei de Științe a Moldovei

Summary

The naturally occurring compounds having vitamin A activity and the synthetic analogues of retinol, with or without vitamin A activity, are included in the term „retinoids”.

Vitamin A and related compounds (retinoids) have been implicated in a number of useful and necessary biological functions. Retinoids are seen as an essential factor in the process of vision and as fundamental mediators of cell differentiation and cell proliferation. The potential effect of retinoids on the immune system has only increased the spectrum of its applications. The relevance of these findings suggests that they could play an important role in the clinical medicine as their relatives - the steroids.

The problems encountered in determination of Vitamin A in pharmaceuticals are similar to those in food. Saponification followed by solvent extraction is the most usual technique employed to prepare samples for Vitamin A analysis. Direct extraction without saponification has been also used, but to a lesser extent. Generally, the former is used for total retinol determination, whereas direct extraction allows the separation and determination of retinol and the different retinyl esters. This paper describes also a simple and rapid procedure for determination of Vitamin A in pharmaceutical products and not only.

Key words: Vitamin A, identification, action, extraction, human body.

Резюме

„Ретиноиды” представляют собой структурные аналоги витамина А (ретинола). Ретиноиды могут образовываться естественным путем в процессе метаболизма витамина А, но большинство из них получают синтетическим путем.

Витамин А растворяется в жирах и поступает в организм непосредственно с продуктами питания (например, печени) или вырабатывается из каротиноидов — окрашенных предшественников витамина, которые в большом количестве содержатся в овощах (морковь). Физиологическое действие витамина А многогранно, но наиболее важные функции включают участие в дифференциации тканей (особенно эпителиальных), процессе роста в целом, осуществлении функции зрения и репродукции. Актуальность этих выводов свидетельствует о том, что они могут играть важную роль в клинической медицине, также, как и их родственники - стероиды.

Проблемы, возникающие при определении содержания витамина А в фармацевтических препаратах аналогичны тем, которые в пище. Омыления с последующей экстракцией растворителем является наиболее обычным методом, используемый для приготовления образцов для анализа витамина А. Прямое извлечение без омыления используется также, но в меньшей степени.

Как правило, первый метод используется для определения общего ретинола, в то время как прямой экстракции позволяет разделить и определение ретинола и различных ретинол эфиров. Эта статья описывает также простую и быструю процедуру для определения витамина А в фармацевтических продуктах и не только.

Ключевые слова: Витамин А, идентификация, действие, экстракция, человеческий организм.

Introducere

Actualitatea problemei abordate. Produsele alimentare bogate în vitamina A sunt cunoscute și actuale încă din antichitate, fiind menționate în papirusul „Eber” de peste 3520 de ani. Încă din acele timpuri se știa că hrana bogată în ficat de pește, fructe și legume proaspete favorizează vederea oamenilor în timpul nopții, iar consumul îndelungat de hrană uscată, lipsită de fructe și legume proaspete, determină diminuarea intensă a vederii. Investigarea periodică a evoluției și dezvoltării sub diverse forme a vitaminei A, în viziunea noastră, prezintă un interes deosebit atât științific, cât și practic. Conform literaturii de specialitate, vitamina în cauză, pe lângă celelalte, este strict necesară unei dezvoltări corecte și sănătoase a organismului uman. Prin urmare, prin lucrarea de față, care a constat în efectuarea unui studiu amplu al vitaminei A, am încercat să promovăm actualitatea acestei teme și să cercetăm rolul acțiunii vitaminei în dezvoltarea organismului, precum și a posibilităților de dozare și identificare a acesteia. În același timp, pe parcursul lucrării am punctat pe numeroase observații și experiențe cu privire la necesitatea consumului de alimente cu conținut bogat în vitamine, și în special în vitamina A, pentru creșterea și dezvoltarea sănătoasă a individului, dar și pe dereglările metabolice care pot să apară în lipsa sau insuficiența vitaminelor și/sau vitaminei A din hrană.

Ipoteză. Vitamina A – o necesitate vitală unei funcționări corecte și sănătoase a organismelor vii.

Importanța teoretică și practică a lucrării se confirmă prin principalele analize și concluzii formulate pe finalul tezei care ar putea contribui în dezvoltarea ulterioarelor cercetări cu privire la impactul vitaminei A asupra organismului uman, precum și cu privire la procedurile de identificare, dozare și extragere a acesteia.

Scopul lucrării date constă în cercetarea influenței vitaminei A asupra organismului uman, precum și determinarea procedurilor de identificare, dozare și extragere a acesteia. La rândul său, scopul dat a condiționat formularea următoarelor **obiective de cercetare:**

- studierea literaturii de specialitate pe domeniul cercetat și lărgirea ariei de cunoaștere (personală) a acestuia;
- identificarea influenței vitaminei A asupra imunității organismului;
- evaluarea importanței vitaminei A în derularea funcțiilor

organismului;

- aplicarea procedurilor de identificare, dozare și extragere a vitaminei A;
- analiza corelației activității vitaminei A cu alți compuși organici.

Nivelul de studiere a subiectului. Drept bază teoretică a lucrării au servit cercetările specialiștilor din domeniul biologie-chimie, expuse detaliat în bibliografie.

Metode de cercetare. În lucrare am utilizat o serie de metode de cercetare precum: analiza și sinteza, comparația, inducția și deducția, observația, metoda tabelară ș.a.

Material și metode

Vitaminele, în general, sunt definite ca substanțe organice strict necesare pentru menținerea vieții și reproducției. Acestea sunt active în cantități foarte mici, câteva miligrame pe zi, neavând capacitatea de a înlocui sursele energetice, hormonii și enzimele. (CRISTEA și colab., 1980)

Vitaminele, numite și “factori esențiali de nutriție” sau “biocatalizatori”, provin din:

- sintetiza de către flora bacteriană intestinală (vitamina K, acidul folic);
- din provitamine (β - carotenul, diferiți steroli și triptofanul);
- din alimente.

Vitamina A este o vitamină liposolubilă obținută din 2 clase de compuși: vitamina A naturală preformată (retinolul și compușii săi) și precursorii de vitamina A (betacarotenul și compușii înrudiți). Vitamina A este un nutrient-cheie pentru păstrarea sănătății ochilor, prevenind inflamarea acestora și reducând riscul apariției cataractei. De asemenea, este importantă mai ales pentru vederea în timpul nopții. În același timp, vitamina A ajută la creșterea imunității organismului, este un puternic antioxidant, previne uscarea pielii, păstrând pielea strălucitoare, fără riduri și alte semne ale îmbătrânirii și este un factor important în menținerea sănătății părului, danturii și gingiilor.

Numele de vitamină A trebuie considerat generic, valabil pentru vitamina A1, vitamina A2, vitamina A3, neovitamina A1/neovitamina A3, dar și pentru unele vitamere (retinal, acid retinoic) și diferiți izomerii ai vitaminelor A. În conformitate cu nomenclatura internațională actuală, vitamina A1 se numește retinol, vitamina A2 se numește 3,4-dehidroretinol,

neovitamina A1 se numește 13-cis-retinol. Aldehida de la care provine vitamina A1 se numește retinal, iar compusul carboxilic care se formează din aceeași vitamină se numește acid retinoic. Dintre vitaminele A, cele mai active și cele mai mult utilizate în numeroase tratamente profilactice și curative sunt: retinolul, retinalul și acidul retinoic.

Dintre vitaminele A și derivații acestora, cea mai importantă și mai larg răspândită este vitamina A1, care se mai numește retinol, vitamină antixeroftalmică, vitamina creșterii, factor de creștere liposolubil, vitamina de apărare a epitelilor etc. (NEAMȚU, 1996)

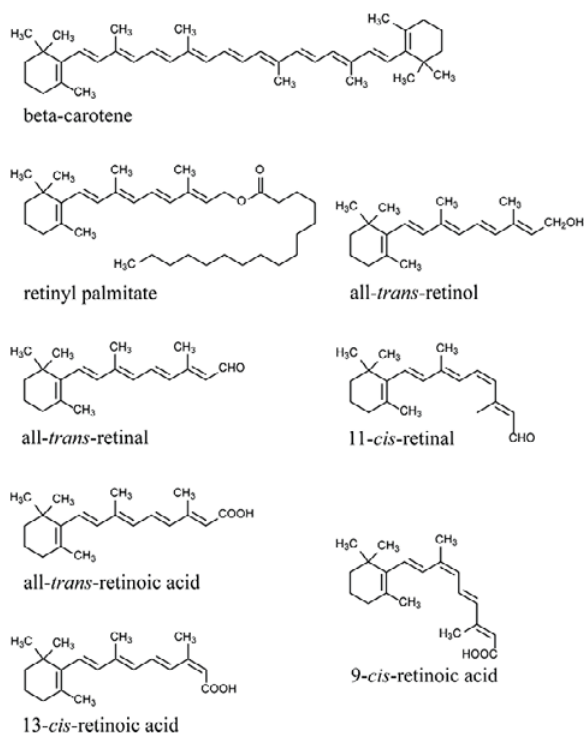


Figura 1. Structura moleculară a vitaminelor A și a derivaților acestora

Sursă: http://lpi.oregonstate.edu/sites/lpi.oregonstate.edu/files/vitamina_figure1_v4.png

Vitamina A versus imunitatea

Factorii principali ai imunocompetenței sunt considerați: fierul, zincul, magneziul, vitaminele A, B₆, E, acidul folic.

Încă din anii 1920-1930 vitamina A a fost denumită și vitamină antiinfecțioasă, deoarece s-a constatat că asigură o protecție față de diferite boli infecțioase. Deficitul acestei vitamine provoacă o creștere a frecvenței îmbolnăvirilor și o mortalitate ridicată în cazul infecțiilor bacteriene, fungice, virale sau cu protozoare. Utilizarea vitaminei A în doze fiziologice mărește rezistența la tuberculoză și gripă. Utilizarea retinolului conduce la creșterea activității complementului din sânge, a lizozimului, a acțiunii fagocitare, a granulocitelor și macrofagelor. Efectul general al vitaminei A este mărirea reacției imunitare a organismului, fapt ce a determinat utilizarea acesteia în clinică pentru prevenirea depresiei imunității postoperatorii în tratamentul pneumoniei și chiar a cancerului pulmonar. Carotenul este un antioxidant puternic care stimulează producția de celule T, care luptă cu celulele canceroase. Celulele macrofage care distrug celulele canceroase sunt stimulate în activitatea lor de beta-caroten, un precursor al vitaminei A. La rândul ei, vitamina A, a cărei sinteză este încurajată de betacaroten stimulează activitatea globulelor

albe din sânge care ne cresc rezistența la infecții și care apără membranele acoperite cu mucus. De exemplu, licopenul este unul dintre carotenoizii cu un efect benefic puternic asupra imunității, recunoscut și pentru efectul anticancerigen.

Vitamina A îmbunătățește funcțiile celulelor albe din sânge și crește răspunsul anticorpilor la antigeni și la activitatea antivirală. În plus, acidul retinoic este necesar pentru a menține structura normală și funcția țesuturilor epiteliale și a mucoaselor care se găsesc în plămâni, trahee, piele, cavitatea bucală și în tractul gastro-intestinal. Aceste țesuturi, atunci când sunt sănătoase și intacte, servesc ca primă linie de apărare pentru sistemul imunitar, oferind o barieră de protecție pe care microorganismele ce cauzează boli nu o pot pătrunde. (JOHNSON, 2014)

Hipovitaminoza A. Carența endemică rezultă din prezența în cantități insuficiente de vitamina A și provitamină (carotenoizi) în alimentație și nu apare niciodată sub formă pură, dar apare în asociație cu insuficiențe ale altor substanțe nutritive.

Carența vitaminei A determină simptome, atât la animale cât și la om. Un prim simptom, studiat experimental la șobolani, este încetarea creșterii. Un alt simptom specific de avitaminoză A este cheratinizarea epitelilor: în primul rând la nivelul epidermei și apoi la nivelul unei mucoase a uterului. Cheratinizarea produsă la nivelul conjunctivei și corneei poate conduce la leziuni grave care să antreneze chiar pierderea vederii.

Hemeralopia sau orbul găinilor apare printre primele semne ale stării de hipovitaminoză A și se caracterizează prin faptul că bolnavii practic nu mai sunt capabili să se orienteze după căderea întinericului și văd foarte greu la lumină crepusculară. Această boală este dificil de identificat în stările incipiente de avitaminoză și poate fi ușor vindecată printr-o alimentație bogată în vitamina A1 și carotenoide provitaminice administrată bolnavilor.

Xeroftalmia apare într-o stare mai îndelungată și mai avansată de avitaminoză A, iar în final apare orbirea. Xeroftalmia începe prin modificări degenerative la nivelul ochilor, încetarea secreției glandelor lacrimare, sebacee și sudoripare, uscarea conjunctivei, mai accentuat la unghiurile ochilor, albul ochiului devine tulbure, corneea se stratifică și devine rugoasă, apar infecții oculare și în cele din urmă survine orbirea. Apar de asemenea infecții gingivale.

Keratomalacia se caracterizează prin înmuierea corneei concomitent cu atrofierea sa. Această afecțiune apare într-o stare avansată a avitaminozei A și progresează rapid, determinând o regresie a globului ocular. Dintre semnele clinice cele mai evidente ale keratomalaciei menționăm dezintegrarea necrotică și sclerozarea corneei.

În stări de avitaminoză se produce o modificare a echilibrului mineral în sânge, producându-se o scădere a conținutului elementelor minerale: P, Ca, Mg, K, scad globulele roșii (deci și hemoglobina), globulele albe și trombocitele, scad bazele purinice necesare biosintezei acizilor nucleici.

Avitaminoza A secundară apare frecvent datorită dereglărilor în ce privește absorbția, transportul și convertirea carotenoidelor în vitamine A. Lipsa sau insuficiența grăsimilor și a sărurilor biliare din intestin, difuncționalități ale epitelilor intestinale, a afecțiunilor care împiedică depozitarea

vitaminelor și transformarea carotenoidelor în vitamine, etc.

Hipervitaminoza A apare în urma unui consum exagerat de alimente bogate în vitamine A sau în carotenoide provitaminice. În hipervitaminoză apar simptome clinice oarecum asemănătoare hipovitaminozei A. La eschimoșii, care consumă cantități mari de ficat de urs alb, bogat în vitamina A1 (50 000 UI/g) și mult pește, apar intoxicații care se manifestă prin vărsături, cefalee, somnolență, amețeli, precum și descumarea pielii în jurul gurii, fisuri labiale, etc. La copii în stări de hipervitaminoze apar intoxicații cronice, prurit anal, cefalee, dureri articulare, insomnie, etc.

Intoxicația acută realizată cu o doză masivă unică determină dureri abdominale, greață, vomisme, cefalee severă, vertij, apatie, iritabilitate, urmate în zilele următoare de descumare generalizată a epitelilor, apoi o revenire la normal.

Intoxicația cronică survine la indivizii care iau doze de 12 g/zi sau mai mult, pe perioade prelungite. Se caracterizează prin dureri osoase și articulare, căderea părului, crăparea și uscarea buzelor, anorexii, hipertensiune intracraniană, scăderea ponderală, hepatomegalie.

Cantități mari de retinol produc la animale fenomene de intoxicare, care se manifestă prin scăderea în greutate, decalcifieri osoase masive, blana își pierde luciul, părul începe să cadă, apar edeme în jurul ochilor și pleoapelor, etc. Apar de asemenea hemoragii intestinale, crește conținutul lipidelor în ficat și al colesterolului în sânge. La nivelul sistemului nervos central apare cefalee, delir, la nivelul ochilor nevrîtă optică cu edem papilar, la nivelul pielii xerodermie, caracterizată prin keratinizarea dermei și a glandelor existente. (NEAMȚU, 1996 cu modificări și completări JOHNSON, 2014)

Corelația activității vitaminelor A cu alți compuși

În ce privește relația vitaminelor A cu lipidele se remarcă că în stări de avitaminoză A apare în sânge hiperlipemie și hipercolesterolemie. Vitaminele A au un rol activ în oxidarea acizilor grași, în biosinteza gliceridelor, a fosfolipidelor, colesterolului și a hormonilor steroizi.

Vitaminele A influențează favorabil formarea legăturilor chimice dintre proteine și lipide influențând astfel integritatea și funcționalitatea membranelor celulare, a permeabilității acestora. Un conținut ridicat de vitamine A în sânge și în celule, determină o creștere a permeabilității membranelor lizozomiale. În carență de vitamine A se remarcă o eliminare crescută a sulfaților anorganici.

Vitaminele A stimulează biosinteza bazelor purinice, a acizilor nucleici și implicit a proteinelor. Ele au un rol esențial în biosinteza mucopoliglucidelor. La unele persoane, stările anemice care apar frecvent în avitaminoze A, se datorează imobilizării fierului depus în ficat. Studii recente au demonstrat că retinolul și acidul retinoic sunt necesari pentru biosinteza unor transferine (proteine responsabile de transferul substanțelor în organism) care realizează transportul fierului în sânge. (HOSSU, 2004)

Rezultate și Discuții

În **tabelul 1** se prezintă principalele reacții folosite în identificarea vitaminelor A. Acest tabel este completat de **figura 2**.

Tabelul 1

Reacții de identificare a vitaminelor A

Reactiv utilizat	Culoarea produsului obținut prin acțiunea reactivilor cu vitamina A
H ₂ SO ₄ (concentrat)	Albastru-închis, intens
Vitamina A (2 mg în ml cloroform) + H ₂ SO ₄ (concentrat)	Verde, apoi albastru-închis
Vitamina A soluție în cloroform + 1-2 picături HNO ₃ fumus	Albastru, apoi verde
Acid formic 95%	Insolubil la rece și la cald, incolor
Acid dicloroacetic	La rece, după 1-2 minute soluția devine violetă
Acid tricloroacetic	Galben care trece în albastru
Triclorură de arsen	Roșu care trece repede în albastru
Triclorură de stibiu	Albastru intens închis
Tetraclorură de staniu (topită)	Albastru, violet-albastru, violet
Diclorhidrina glicerolului	Roșu stabil

Sursa: CHIOSA și colab., 1956

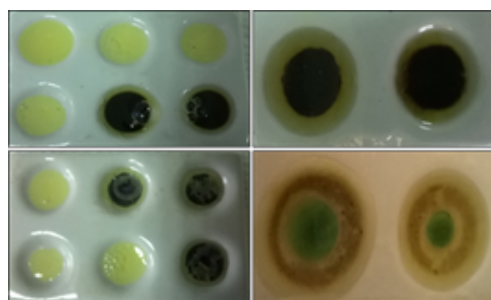


Figura 2. Reacții de identificare a vitaminei A

Sursa: elaborat de autor

Metode de dozare (după ENESCU și colab., 1990; cu modificări și completări NEAMȚU, 1996)

a) Dozarea vitaminei A din sânge

Se iau 10 ml de sânge, care se pun într-un mojar. Peste sânge se adaugă Na₂SO₄ anhidru și se mojarază până se obține prin frecare o pudră uscată. Se toarnă apoi 40 ml etanol absolut și se continuă mojararea. Se adaugă apoi un amestec de 40 ml de eter etilic și eter de petrol în raport de 1:1 și se agită soluția ce se obține, se continuă mojararea. Se decantează apoi soluția cu extractul de vitamină și se spală de 2-3 ori cu 40 ml amestec de solvenți, decantând soluția de fiecare dată din mojar. Extractele vitaminice se unesc și se evaporă solvenții până la sec. Reziduul obținut se reia într-un volum mic de eter de petrol.

b) Dozarea vitaminei A din țesut hepatic

Se cântărește 1 g de țesut hepatic și se mojarază cu 5 g de nisip de cuarț. Se adaugă Na₂SO₄ anhidru și se mojarază până ce se obține o pudră uscată. Se adaugă apoi 20 ml de etanol absolut, se continuă mojararea și apoi se face extracția cu 40 ml amestec de eter de petrol și eter etilic în raport de 1:1. Se efectuează spectrofotometria de emisie în amestecul final.

Concentratele de beta-caroten din morcovi (după CIUPERCESCU-MATACHE, 1964)

Folosirea morcovilor pentru obținerea concentratelor de caroten este practică de multă vreme. Pornind de la această materie primă s-a putut ajunge până la substanța pură.

Metodele de extracție a carotenului din morcovi sunt foarte

variate. În general, toate procedeele prevăd tăierea materiei prime în particule cât mai mici, pentru facilitarea extracției, urmată de scăderea conținutului de apă prin uscare, presare sau prin folosirea unor substanțe deshidratante. Carotenul sub această formă este dispersabil în apă. Extracția provitaminei A din complexul de morcov se poate realiza cu solvenți organici tipici pentru vitaminele liposolubile, ca eterul de petrol, hexanul, benzina de extracție, etc.

Procedeul clasic prevede îndepărtarea apei cu acetonă, din morcovii presați, urmată de extracția cu un solvent convenabil (eter de petrol, benzină de extracție, etc.). Extractul este concentrat brut de culoare roșie închisă care conține 1-2 % de beta-caroten. Metoda nu prezintă avantaje economice, deoarece pentru deshidratare sunt necesare cantități ridicate de acetonă și solvenți.

O altă metodă prevede uscarea morcovilor prin procedeul termic, urmată de extracție cu solvent (eter de petrol etc.). Soluția obținută se evaporă la 40-50°C, după care reziduul este reluat cu sulfură de carbon. Carotenul brut se precipită din această soluție cu etanol care se adaugă în mici porții până începe să precipite substanțele balast (incolore). Se filtrează rapid, după care se precipită imediat cristalele de caroten. O serie de dizolvări repetate în sulfura de carbon urmată de precipitări cu alcool etilic asigură puritatea produsului finit.

O metodă simplă de extracție a carotenului din morcovi conform **figurii 3**, este prin folosirea uleiului vegetal comestibil. Morcovii fin mărunțiți, deshidratați prin uscare termică, se extrag cu o cantitate convenabilă de ulei vegetal.

Extracția se realizează la cald (50-66°C), timp de 20-30 minute. Raportul între morcovi și ulei este de 4:1. Morcovii epuizați sunt presați pentru îndepărtarea resturilor de ulei; uleiul cu provitamina A este intens colorat în roșu, însă concentrația în substanță activă este limitată la 4-5 mg caroten la 100 ml.



Figura 3. Extragerea β -carotenului din morcovi

Sursa: elaborat de autor

Bibliografie

1. Академия Наук Украинской ССР, Институт Биохимии – Витамины. Химия витаминов. Физиология и биохимия витаминов, сборник 3, Киев, 1958;
2. Академия Наук Украинской ССР, Институт Биохимии – Витамины. Эволюционная, сравнительная и возрастная витаминология, сборник 5, Киев, 1970;
3. Академия Наук Украинской ССР, Институт Биохимии – Витамины. Химия и биохимия витаминов, сборник 6, Киев, 1971.
4. Chiosa L., Neuman M., Leiba H. – Formular terapeutic, Editura Medicală, București, 1956;
5. Ciupercescu-Matache V. – Vitaminele în industria alimentară, București, 1964;
6. Cristea E., Popescu A., Zamfirescu M. – Biochimia medicală, București, 1980
7. Fulga I. – Farmacologie, București, 2010.
8. Golăescu M. – Vitaminele, București, 1963;
9. Hossu A.-M., Magearu V. – Roumanian Biotechnological Letters, Vol. 9, București, 2004;
10. Larry E. Johnson – Vitamina A, Arkansas, 2014;
11. Neamțu G. – Substanțe naturale biologice active. Vitamine. vol. I, București, 1996;
12. Olteanu I. – Vitamine și coenzime, Cluj-Napoca, 1994;
13. Rabega M., Rabega C. – Vitamine, enzime și hormoni, București, 1983;
14. Stoescu V. – Bazele farmacologice ale practicii medicale, București, 2009.

Concluzii

Studiile efectuate în această lucrare au permis formularea următoarelor concluzii și recomandări:

1. Vitamina A este o vitamină liposolubilă a cărei cantitate necesară este invers proporțională cu vârsta și cu condiția fiziologică a individului.

2. O carență veritabilă poate determina o serie de modificări ale organismului uman: hipercheratoză foliculară, tulburări ale vederii crepusculare, anomalii ale electroretinogramei ș.a.

3. Prin asigurarea unui aport corespunzător al alimentelor care conțin vitamina A (în strânsă legătură cu celelalte principii alimentare), se asigură un echilibru optim al funcționării normale a întregului organism.

4. Efectuarea investigațiilor prin aplicarea tehnicilor de co-lorare cu clorură de stibiu, acid sulfuric, acid azotic (fumas) permite o vizualizare excelentă a reacțiilor acestora cu vitamina A. Din aceste considerente, tehnicile menționate pot fi propuse de a fi aplicate ușor în rutina testelor de identificare a vitaminei date.

5. În același segment, metoda utilizată la extragerea carotenului din morcovi s-a dovedit a fi cea mai simplă, cea mai exactă în obținerea acestuia și cea mai avantajoasă din punct de vedere economic și ecologic.

Prin urmare, ipoteza enunțată la începutul cercetării, cu privire la importanța și necesitatea vitală a vitaminei A asupra unei funcționări corecte și sănătoase a organismelor vii - a fost demonstrată. Sinteza literaturii în domeniu, cât și rezultatele practice obținute pot contribui în completarea spectrului de cunoștințe cu privire la metodele de identificare și dozare a vitaminei A, a rolului vitaminei A în dezvoltarea organismelor vii și, respectiv, pot fi utile în alte proiecte de cercetare.



**MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA**



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛDOVA**

HEPATITA CRONICĂ ȘI CIROZA HEPATICĂ DE ETIOLOGIE VIRALĂ B ȘI D LA ADULT

PROTOCOL CLINIC NAȚIONAL

Abrevieri

AASLD	Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (<i>American Association for the Study of the Liver Diseases</i>)
Ac	Anticorpi
ADN	acid dezoxiribonucleic
AgHBe	antigenul e al virusului hepatic B (<i>hepatitis B e antigen</i>)
AgHBs	antigenul superficial (s) al virusului hepatic B (<i>hepatitis B s antigen</i>)
ALT	Alaninaminotransferază
AMA	anticorpi antimitocondriali (<i>antimitochondrial antibodies</i>)
ANA	anticorpi antinucleari (<i>antinuclear antibodies</i>)
Anti CMV	anticorpi anticitomegalovirus
anti-HBc	anticorpi către antigenul HBcor
anti-HBc IgM	anticorpi către antigenul HBcor clasei imunoglobulinei M
anti-HBe	anticorpi către antigenul HBe
anti-HBs	anticorpi către antigenul HBs
anti-VHC	anticorpi către virusul hepatic C
anti-VHC IgM	anticorpi către virusul hepatic C clasei imunoglobulinei M
Anti-HSV 1,2	anticorpi anti-Herpes virus tipurile 1, 2
anti-LKM	anticorpi antimicrozomali (<i>antibodies to liver/kidney microsome</i>)
anti-VHD	anticorpi către virusul hepatic D
anti-VHD IgM	anticorpi către virusul hepatic D clasei imunoglobulinei M
ARN	acid ribonucleic
AST	Aspartataminotransferază
CH	ciroză hepatică
ECG	Electrocardiogramă
EIA	analiză imunoenzimatică (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
FA	fosfatază alcalină
FEGDS	Fibroesofagogastroduodenoscopie
GGTP	Gamaglutamiltranspeptidază
HC	hepatită cronică
HCC	carcinom hepatocelular (<i>hepatocellular carcinoma</i>)
HCV B	hepatită cronică virală B
HCV C	hepatită cronică virală C
HDL-colesterol	Colesterol al lipoproteinelor cu densitate înaltă (<i>high density lipoproteins cholesterol</i>)
IFN	Interferon
IgA	imunoglobulina A

IgG	imunoglobulina G
IgM	imunoglobulina M
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
LDL-colesterol	Colesterol al lipoproteinelor cu densitate joasă (<i>low density lipoprotein cholesterol</i>)
PBH	puncție-biopsie hepatică
PCR	reacție de polimerizare în lanț (<i>polymerase chain reaction</i>)
RIBA	analiză prin imunoblot recombinant (<i>recombinant immunoblot assay</i>)
RMN	rezonanță magnetică nucleară
SMA	anticorpi antifibră musculară netedă (<i>smooth muscle antibodies</i>)
TAV	Terapie antivirală
TC	tomografie computerizată
USG	Ultrasonografie
VHB	virusul hepatic B (<i>hepatitis B virus</i>)
VHC	virusul hepatic C (<i>hepatitis C virus</i>)
VHD	virusul hepatic D (<i>hepatitis D virus</i>)
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății (MS) al Republicii Moldova, constituit din specialiști ai Disciplinei de Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, Laboratorului de Gastroenterologie și ai Catedrei Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, în cadrul realizării Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016 aprobat prin Hotărârea Guvernului Republicii Moldova № 90 din 12.02.2012.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale (AASLD 2015 și OMS 2015) privind hepatita cronică virală B și Delta la persoanele adulte și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. La recomandarea MS, pentru monitorizarea protocoalelor instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnostic:

Hepatita cronică virală B la adult

• Faza infecției: **de toleranță imună, de reactivare imună (cu AgHBe pozitiv sau AgHBe negativ), ori purtător inactiv de virus hepatic B (VHB)”; ori infecție ocultă cu HBV”** [14, 17].

- Cu activitatea: înaltă, medie, minimală
- Cu gradul fibrozei: F0, F1, F2, F3
- Cu sau fără manifestări extrahepatice (reumatologice, autoimune, renale, hematologice etc.).

Ciroză hepatică virală B la adult

- Faza bolii: **activă, neactivă**
- Gradul fibrozei: F4
- Stadializarea bolii, conform scorului Child-Pugh: **A, B, C**
- Complicații: **fără complicații sau cu complicații (manifestări ale hipertensiunii portale)**

Exemple de diagnostic clinic:

• Hepatită cronică virală B, faza de reactivare imună - AgHBe pozitiv (viremie: ADN VHB 20.000.000UI/ml), activitate moderată A2, fibroza F2.

• Infecție ocultă cu virusul hepatic B, activitatea A0, fibroza F1.

• Giroză hepatică virală B (faza de reactivare imună AgHBe negativă, viremie ADN VHB 2000 UI/ml), faza activă, fibroza F4, stadiul Child-Pugh A (5 puncte).

A.2. Codul bolii (CIM 10):

B18.0 Hepatita cronică virală B, cu antigenul Delta

B18.1 Hepatita cronică virală B, fără antigenul Delta
K 74.6 Ciroză hepatică

A.3. Utilizatorii protocolului:

- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistente medicale de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie);
- instituțiile/secțiile consultative (gastroenterolog, hepatolog, infecționist, internist);
- asociațiile medicale teritoriale (medici de familie și gastroenterolog, hepatolog, infecționist);
- secțiile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane (medici-interniști);
- secțiile de gastroenterologie și hepatologie ale spitalelor raionale, municipale și republicane (gastroenterologi, hepatologi);
- secțiile de boli infecțioase ale spitalelor raionale și municipale, Spitalul Clinic Republican de Boli Contagioase „Toma Ciorbă” (infecționiști / hepatologi).

Notă: Protocolul, la necesitate, poate fi utilizat și de alți specialiști (specialiști în domeniul tratamentului HIV-infecției, tuberculozei).

A.4. Scopurile protocolului:

1. A identifica și a reduce factorii de risc pentru progresia fibrozei în hepatita cronică virală B și Delta.
2. A ameliora depistarea hepatitei cronice virale B în stadiile de fibroza minimală.
3. A îmbunătăți depistarea hepatitei cronice virale Delta la pacienții cu AgHBs pozitiv.
4. A spori calitatea examinării și a tratamentului pacienților cu hepatita cronică virală B și Delta.
5. A identifica pacienții cu hepatită cronică sau ciroză hepatică virală B și Delta în stadiile eligibile pentru terapia antivirală.
6. A reduce ponderea complicațiilor la pacienții cu ciroză hepatică virală B și Delta, prin optimizarea terapeutică.

A.5. Data elaborării protocolului: august 2008

A.6. Data revizuirii precedente: iunie 2012

Data actualei revizuirii: ianuarie 2016

Data următoarei revizuirii: iunie 2019

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

Numele	Funcția
Dr. Dumbrava Vlada-Tatiana, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, tel.: 205-540	Șef Disciplina de Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Lupașco Iuliana, doctor în medicină, conferențiar cercetător	Șef Laboratorul Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Țurcanu Adela, doctor în medicină, asistent universitar	Conferențiar universitar, Departamentul Medicină Internă, Disciplina de Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Tofan-Scutaru Ludmila, doctor în medicină, conferențiar universitar, tel.: 205-510	Conferențiar universitar, Departamentul Medicină Internă, Disciplina de Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Holban Tiberiu, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, tel.: 205-362	Șef Catedră Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală, USMF „Nicolae Testemițanu”
Dr. Spînu Constantin, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Om emerit	Vice-director în cercetare și inovare la Centrul Național de Sănătate Publică

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

Denumirea instituției	Persoana responsabilă	Semnătura
Disciplina de Gastroenterologie, Departamentul de Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”	Șeful Disciplina de Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”	
Asociația Medicală de Gastroenterologie și Hepatologie din RM "HEPATEG"	Președintele Asociației "HEPATEG"	
Asociația Medicilor de Familie din RM	Președintele Asociației	
Comisia științifico-metodică de profil „Medicină Internă”	Președintele CȘM	
Agenția Medicamentului	Directorul Agenția Medicamentului	

Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	Președintele Consiliului de experți al MS	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	Președintele CNE în Sănătatea	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Directorul CNAS	

A.8. Definițiile folosite în document

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

Hepatita cronică, AgHBe pozitiv, în faza de toleranță imună: AgHBe pozitiv, niveluri serice mari de replicare ADN VHB (>200.000UI/ml), niveluri persistente normale sau scăzute ale transaminazelor, schimbări histologice minimale (necroinflamație hepatică ușoară sau absentă și progresarea lentă a fibrozei sau absența fibrozei).

Hepatita cronică virală B, AgHBe pozitiv, în faza de activitatea imună: prezența în serul sangvin a AgHBs nu mai puțin de 6 luni, AgHBe pozitiv; și ADN HBV > 2000 UI/ml, sporire intermitentă sau persistentă a transaminazelor, activitate necroinflamatorie hepatică moderată sau severă și progresare a fibrozei hepatice; pot apărea anti-HBe cu normalizarea ulterioară ALT.

Hepatita cronică inactivă, faza de control imun (precedent purtător inactiv de VHB) – AgHBe negativ, anti-HBe posibil, ADN HBV de la nedetectabil până la < 2000 UI/ml, nivelul ALT – constant în cadrul valorilor normale, studiate cel puțin o dată la 3-4 luni, pe parcurs de minim 1 an, riscul de dezvoltare CH sau CHC scăzut.

Hepatita cronică virală B, AgHBe negativ, în faza de eschivare imună ("immune escape"): prezența anticorpilor anti-HBe în serul sangvin, ADN HBV > 20.000 UI/ml, activitate crescută a ALT persistent sau intermitent și histologic – riscul de progresare: hepatită activă (indicele activității histologice după Knodell > 4 puncte), gradul de fibroză hepatică variat.

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

A.9. Informație epidemiologică

Au fost identificați circa 2 bilioane de indivizi cu infecția HBV în lume, dintre care 240 de milioane sunt purtători cronici de AgHBs. HCV B poate prezenta forme cu AgHBe-pozitiv sau cu AgHBe-negativ. Prevalența formei AgHBe-negativ de boală este în creștere în ultimul deceniu, ca urmare a îmbătrânirii populației infectate cu VHB și predominării genotipurilor specifice ale VHB și reprezintă marea majoritate a cazurilor în multe arii, inclusiv în Europa [7, 8, 13, 14, 15, 21, 24]. Studii longitudinale pe pacienții cu hepatita cronică virală B netratați indică faptul că la 5 ani după diagnostic, incidența cumulativă a dezvoltării cirozei variază de la 8% la 20%. Incidența cumulativă a decompensării hepatice peste 5 ani este de aproximativ 20% pentru pacienții cu ciroză compensată netratați [8, 9, 18]. Pacienții cu ciroză HBV decompensată netratați au un prognostic sărac, cu probabilitatea de supraviețuire de 5 ani egală cu 14-35% [9, 13, 23]. Incidența anuală a carcinomului hepatocelular cauzat de VHB variază de la 2% la 5% [8, 18]. Au fost identificate 9 genotipuri ale virusului B (A-I) ce variază după frecvență (A – 35%, B – 22%, C – 31%, D – 10%, E-H-I – 2%,) și sunt în directă proporționalitate cu progresarea hepatitei și răspunsul la interferonoterapie.

Circa 5% dintre subiecții purtători de AgHBs, practic circa 15 – 20 milioane de persoane din întreaga lume sunt coinfectați cu virusul Delta [13, 18]. Au fost determinate două tipuri de HDV infecție: coinfecția (ambele infecții HBV și HDV sunt acute) și suprainfecția (suprainfecția cu HDV la un bolnav cu HBV cronică). Suprainfecția dintre HDV și HBV, de obicei evoluează mai sever și progresiv către ciroza hepatică [2, 8, 13, 18].

Pentru prima dată, ca formă nosologică hepatita virală B în Republica Moldova a fost înregistrată în 1966 la nivel de 34.3 cazuri la 100.000 locuitori. În RM anual se înregistrează circa 2700 de purtători ai AgHBs noi depistați. Morbiditatea prin hepatite cronice virale de etiologie HBV este în creștere continuă prezentându-se 511,9 pe 100 mii de locuitori în anul 2010, 588,2 – 2012, 654 – 2013, 709,6 – 2014 [9]. Totodată, se menționează că în RM predomină formele AgHBe-negativ, ceea ce sugerează infecția cu VHB mutant, implicând probleme de opțiuni terapeutice [10]. Morbiditatea prin ciroza hepatică virală B este în creștere sporind de la 56,0 (în anul 2010) până la 58,5 (în anul 2012) la 100.000 locuitori [9]. Morbiditatea prin hepatita virală D în Republica Moldova se înregistrează oficial începând cu anul 1991. În ultimii ani se observă o tendință de sporire a morbidității prin hepatita virală delta de la 26,5 (în anul 2005) la 34,6 (în anul 2009), 43,7 (în anul 2012) la 100.000 locuitori [9].

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	Profilaxia primară în caz de infecție cu VHB presupune imunizarea persoanelor din grupul de risc, precum și înlăturarea factorilor de risc	Obligatoriu: [6, 13, 15, 17] <ul style="list-style-type: none"> Vaccinarea noi-născuților, prima doză fiind în primele 24 ore de la naștere (administrarea vaccinului în 3 doze (0, 1 și 6 luni)). Vaccinarea persoanelor din grupul de risc pentru achiziția infecției cu VHB (vaccinarea se va efectua după schema 0-1-2 luni, cu

	pentru contractarea infecției cu VHB [6, 13, 15, 17].	<p>aplicarea dozei a 4-a de vaccin contra hepatitei virale B peste 12 luni de la finalizarea ciclului primar de vaccinare). Durata imunității induse în urma vaccinării este, de obicei, > 5-10 ani.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia post-expunere <ul style="list-style-type: none"> - Imunizarea pasiv – activă: vaccinarea cu vaccin anti-VHB și administrarea unei doze de imunoglobulină specifică anti-VHB (unimomentan, în primele 12 ore post-expunere). Celelalte două doze de vaccin urmează să fie administrate în funcție de programul obișnuit. - Persoanele vaccinate cu un răspuns documentat nu au nevoie de profilaxia post-expunere. Persoanele care nu au trecut testarea post-vaccinare ar trebui să fie testate pentru titru anti-HBs cât mai curând posibil. Dacă acest lucru nu este cu putință sau titrul anti-HBs este insuficient (< 100 UI/l), acestea vor necesita un al doilea ciclu de vaccinare. - Persoanele care sunt documentate ca nonresponderi vor necesita două doze de imunoglobulină specifică anti-VHB, administrate la distanță de o lună. • Tratamentul antiviral (recomandabil Tenofovir) al gravidelor HBV pozitive, cu scopul de a reduce transmisia perinatală a HBV (mamă-făt) (caseta 23). • Reducerea riscului de transmitere a maladii: <ul style="list-style-type: none"> ✓ evitarea donării de sânge, organe, țesuturi, lichid seminal; ✓ excluderea folosirii periutei de dinți, a lamelor de bărbierit sau a altor articole personale, care ar putea avea sânge pe ele; ✓ informarea partenerilor sexuali despre riscul de transmitere a infecției cu VHB prin contact sexual, folosirea condoamelor. ✓ vaccinarea membrilor familiilor persoanelor HBV pozitive.
1.2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară prevede: măsuri de reducere a progresiei afecțiunii hepatice [3, 6, 15, 17].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Măsuri de suprimare a progresării maladii: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Evitarea consumului de alcool la persoanele cu hepatite și ciroze hepatice de etiologie HBV/HDV; ✓ Evitarea medicamentelor hepatotoxice (fără prescripția medicului); ✓ Vaccinarea contra hepatitei A a persoanelor infectate cu virusul HBV.
1.3. Screeningul	Depistarea activă a afecțiunii hepatice cronice provocate de HBV și HDV printre persoanele din grupul de risc [2, 4, 6, 18].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Examinarea pacienților cu simptome (acuze) de patologie hepatică prin screening serologic, biochimic și ecoscopie abdominală (casetele 5, 8, 10, 11). ✓ Examinarea activă a persoanelor din grupul de risc cu introducerea indicatorilor de profilaxie (caseta 2, tabelul 1).
2. Diagnosticul (cu aprecierea gradului de activitate și stadiului de fibroză)		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de hepatită cronică sau ciroză hepatică de etiologie virală B, D	Confirmarea diagnosticului se efectuează utilizând datele subiective – obiective și rezultatele paraclinice [6, 8, 13, 18].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (caseta 4). • Datele obiective (caseta 6). • Investigații paraclinice obligatorii și recomandate (casetele 10-12, tabelul 2). • Aprecierea gradului de activitate și fibroză hepatică (de etapă) (casetele 10, 14).
2.2. Luarea deciziei privind consultația specialistului și/ sau spitalizarea în staționar de profil gastroenterologic/ infecțios	Vor fi luate în considerație activitatea și evoluția bolii.	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă consultația de către specialistul gastrolog, hepatolog, infecționist al bolnavilor: <ol style="list-style-type: none"> 1) cu diagnosticul primar stabilit de hepatită cronică ori ciroză hepatică virală B, Delta; 2) cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B, Delta și manifestări extrahepatice; 3) pacienților cu hepatită cronică sau ciroză hepatică virală B, Delta cu activitate înaltă și rapid - progresivă; 4) pentru expertiza vitalității, și evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 20).
3. Tratamentul		

3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului și a alimentației micșorează progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [10, 15, 19, 24, 25, 26, 27].	Obligatoriu: • Recomandări privind modificările de comportament (caseta 17).
3.2. Tratamentul medicamentos	Scopul: diminuarea simptomaticei maladii, ameliorarea funcției hepatice; eradicarea VHB sau D, reducerea gradului de activitate a procesului hepatic, diminuarea progresiei procesului patologic hepatic și prevenirea complicațiilor [1-6, 13-18].	Obligatorii (tabelele 7, 9): ✓ Inițierea, monitorizarea și evaluarea tratamentului antiviral, indicat de hepatolog, gastroenterolog, infecționist sau internist instruit în TAV. ✓ Tratamentul complicațiilor terapiei antivirale conform recomandărilor specialiștilor. ✓ Terapie patogenetică a cirozei hepatice (hipertensiunii portale) – vezi Protocoale clinice naționale respective (Ciroza hepatică). Recomandabil: hepatoprotectoare, antifibrotice, aminoacizi, pentru pacienții non-eligibili către terapia antivirală sau celor cu efecte adverse ale TAV (tabelul 7).
4. Supravegherea	Se va efectua în colaborare cu specialistul hepatolog sau gastroenterolog, infecționist, internist (instruit în TAV) [6, 8, 13].	Obligatoriu pentru toți bolnavii (tabelul 14): ✓ În fiecare lună, la finele terapiei apoi peste 12 săptăm. după finisarea terapiei – pentru pacienții sub interferonoterapie (pe întreaga durată a tratamentului), ✓ odată la 2-3 luni – pentru pacienții sub terapie cu analogi nucleozici((ti)dici), ✓ odată pe an – pentru pacienții cu hepatita cronică B, D cu ADN VHB negativ sau sub 2000 UI/ml, sau/și ARN VHD negativ.

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
Profilaxia		
1.1. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară prevede măsurile necesare pentru ameliorarea calității vieții pacientului și reducerea progresiei hepatitelor/cirozelor hepatice, prevenirea dezvoltării complicațiilor și mortalității din cauza lor [6, 13, 18].	Obligatoriu: • Examinarea obiectivă a pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B, cu sau fără Delta, în vederea identificării factorilor de risc pentru agravarea și progresia acestor maladii (caseta 3). Recomandabil: ✓ Limitarea (evitarea în cazul cirozei hepatice) consumului de alcool; ✓ Evitarea medicamentelor hepatotoxice (fără prescripția medicului); ✓ Vaccinarea anti-HAV.
1.2. Screening-ul	Depistarea activă a persoanelor cu risc în contractarea și dezvoltarea hepatitei cronice virale și cirozei hepatice B cu sau fără Delta [1, 4, 6, 17, 18].	Obligatoriu: ✓ Examinarea pacienților cu simptome de patologie hepatică evaluând parametrii biochimici, serologici și instrumentali (de etapă) (casetele 8, 9, 11, 12, tabelul 3). ✓ Screening-ul pacienților din grupul de risc și a membrilor familiilor pacienților cu AgHBs pozitiv (vaccinarea non-imunilor) (tabelul 1).
2. Diagnosticul		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de hepatită cronică și ciroză hepatică B cu sau fără Delta	Evaluarea datelor subiective, obiective, și parametrilor paraclinici [4-6, 13-18].	Obligatoriu: • Datele subiective (acuze, anamneza) (caseta 4, 5) • Examenul obiectiv (caseta 6). • Investigații paraclinice obligatorii și recomandate (casetele 10-13, tabelul 3). • Teste de diagnostic pentru infecția virală B și Delta (în lipsa acestora la nivelul de asistență medicală primară (casetele 8, 9). • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (caseta 15). • Aprecierea gradului de activitate și gradului de fibroză hepatică (de etapă) (casetele 10, 13, 14).
2.2. Decizia privind spitalizarea sau	Spitalizarea oportună ameliorează evoluția hepatitei	• Evaluarea preterapeutică a bolii hepatice (caseta 18). • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (caseta 16).

consultația altor specialiști.	cronice sau cirozei hepatice virale B cu sau fără Delta.	
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului de viață și a alimentației reduce progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [18].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificările de comportament (<i>caseta 17</i>).
3.2. Tratamentul medicamentos	Scopul: eradicarea infecției cu VHB și VHD, ameliorarea clinico-paraclinică, reducerea proceselor inflamatorii hepatice și reducerea riscului de progresie a fibrozei și cirozei hepatice și complicațiilor patologiei hepatice [1-4, 6, 11, 16, 18, 19].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Terapia antivirală individualizată (cu PegInterferonum alfa2a, PegInterferonum alfa2b sau analogii nucleoti(z)i dicitici (<i>tabelele 7, 9, 11, 12</i>). Terapia patogenetică a cirozei hepatice (hipertensiunii portale) – vezi Protocol clinic național <i>Ciroza hepatică</i>. Recomandabil (după indicații): <ul style="list-style-type: none"> Terapia suplimentară cu hepatoprotectorii, antifibrotice, aminoacizi – în unele situații clinice (în cazul pacienților non-eligibili către terapia antivirală, pacienților care au dezvoltat efecte adverse la terapia antivirală sau în prezența unor comorbidități (steatoza hepatică nonalcoolică sau alcoolică, diabet zaharat, afecțiuni colestatice) (<i>tabelul 8</i>).
4. Supravegherea și monitorizarea	Monitorizarea se va efectua conform fișei de monitorizare. Supravegherea se va efectua în comun cu medicul de familie. [4, 5, 13, 18].	<ul style="list-style-type: none"> odată pe lună - pentru pacienții supuși interferonoterapiei, la finele și peste 12 săptăm. de la finele terapiei. odată la 2-3 luni, pentru pacienții sub terapie cu analogi nucleoti(z)i dicitici. odată în an – pentru pacienții fără terapie antivirală (în lipsa indicațiilor) și fără complicații (<i>tabelele 13, 15</i>).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Scopul: aprecierea diagnosticului clinic și elaborarea tacticii terapeutice la pacienții cu diagnostic incert la etapele precedente sau cu complicații [8, 9, 13].	<ul style="list-style-type: none"> Criteriile de spitalizare (<i>caseta 16</i>).
2. Diagnosticul		
2.1. Confirmarea diagnosticului	Confirmarea diagnosticului prin: datele subiective, obiective și paraclinice [9, 13, 15-18].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (<i>caseta 4</i>). Examenul obiectiv (<i>caseta 6</i>). Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate (care nu au fost efectuate la nivel de etapă anterioară) (<i>casele 8-14, tabelul 4</i>). Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (<i>caseta 15</i>). Aprecierea gradului de activitate, a gradului de fibroză hepatică și a caracterului evolutiv și de prognostic a maladiei (<i>casele 10, 13, 14</i>).
3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului de viață și alimentar ameliorează procesul patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [18].	Recomandat: <ul style="list-style-type: none"> Regim de staționar, care implică restricția activității fizice a bolnavilor cu un grad de activitate înalt sau cu complicații pe fondal de ciroza hepatică. Regim alimentar individualizat, conform gradului de activitate, prezenței complicațiilor, comorbidităților, manifestărilor extrahepatice.
3.2. Tratamentul medicamentos	Scopul: diminuarea simptomaticei maladiei, ameliorarea funcției	Obligatoriu (tabelul 7): <ul style="list-style-type: none"> Inițierea sau prelungirea (dacă a fost inițiat la etapa precedentă) a tratamentului antiviral (conform indicațiilor) (<i>casele 21-24; tablele 11-</i>

	<p>hepatice, înlăturarea viremiei B sau D, diminuarea gradului de activitate a procesului hepatic, diminuarea progresării procesului patologic hepatic și prevenirea complicațiilor, diminuarea mortalității din cauza hepatitelor cronice și cirozelor hepatice, ameliorarea calității vieții [1-4, 11, 14, 16, 19].</p>	<p>14).</p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia patogenetică a cirozei hepatice (hipertensiunii portale) – vezi PCN <p>Ciroza hepatică</p> <p>Recomandabil (tabelul 8)</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul suplimentar cu hepatoprotectoare, antifibrotice, aminoacizi – în unele situații clinice (în cazul pacienților non-eligibili către terapia antivirală, pacienților care au dezvoltat efecte adverse la terapia antivirală sau în prezența unor comorbidații (steatoza hepatică nonalcoolică sau alcoolică, diabet zaharat, afecțiuni colestatice), tratamentul manifestărilor extrahepatice sau boli asociate cu hepatita/ciroza hepatică HBV.
4. Externarea	Elaborarea recomandărilor pentru medicul de familie și pacient.	Extrasul obligatoriu va conține: diagnosticul complet, detaliat; rezultatele investigațiilor și ale tratamentului efectuat; recomandările explicite pentru pacient; recomandările pentru medicul de familie.

C.1.1. Algoritmul de management al pacienților cu infecția VHB (decizia terapeutică inițială sau monitoringul)

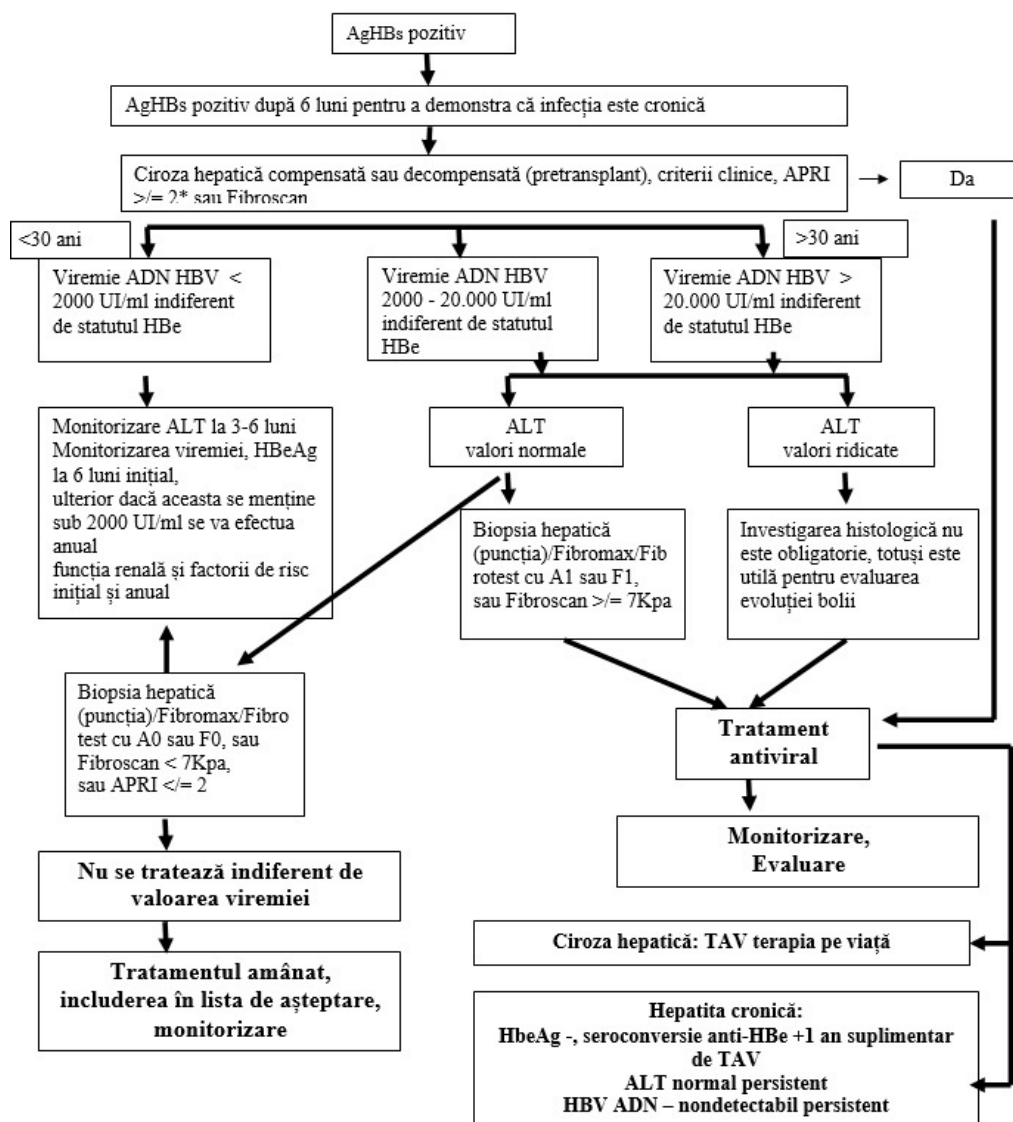


Fig.1

* la pacienții cu patologii asociate autoimune/boli hematologice cu contraindicații la IFN terapie

C1.2. Algoritm de monitorizare a terapiei antivirale în hepatita cronică VHB sub terapia cu analogi nucleozidici/nucleotidici

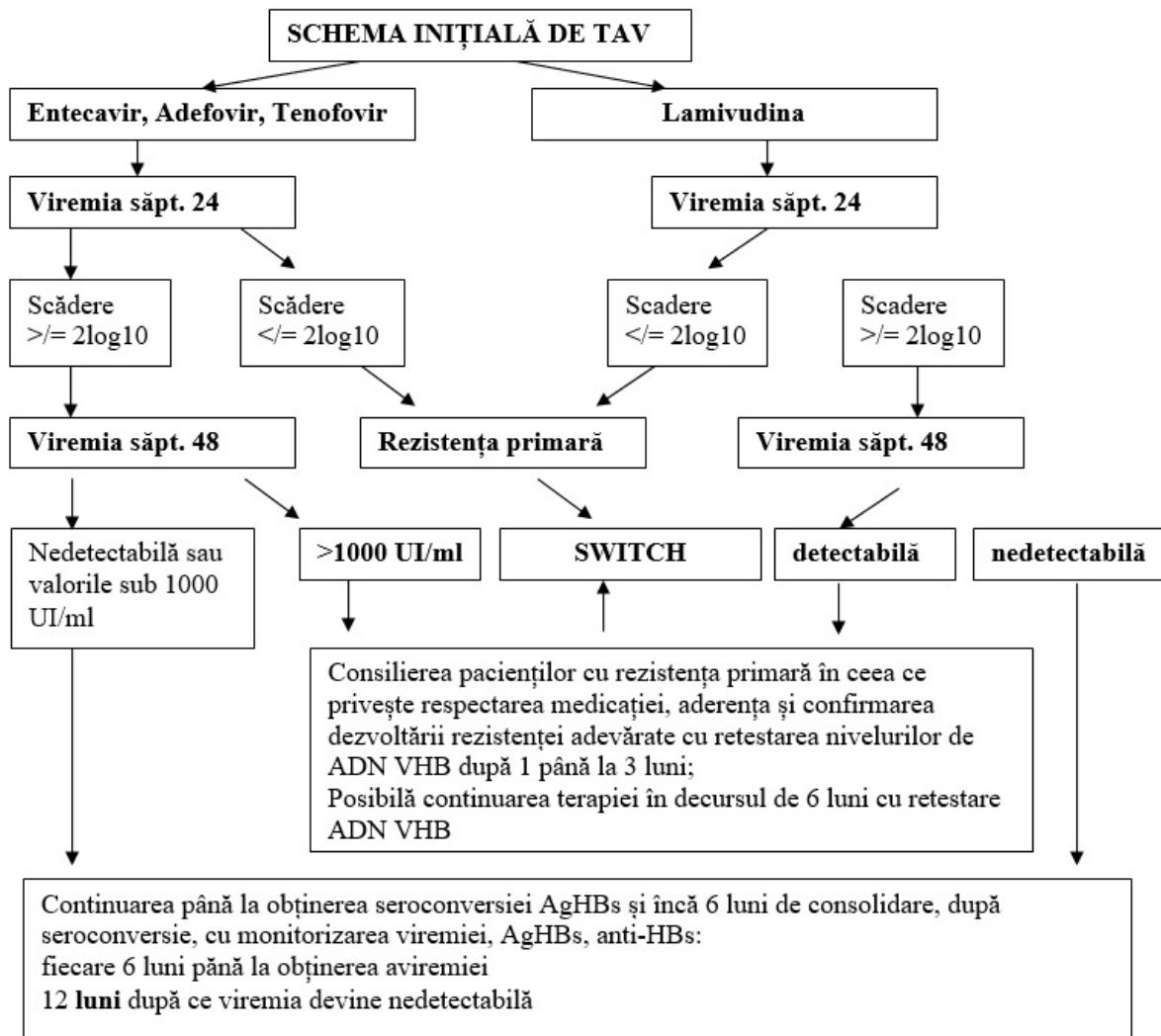


Fig. 2

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea hepatitei cronice

Caseta 1. Clasificarea internațională a hepatitei cronice, revizia X (CIM 10) individualizează:

- B18 Hepatita cronică virală.
- B18.0 Hepatita cronică virală B cu antigenul Delta.
- B18.1 Hepatita cronică virală B fără antigenul Delta.
- B18.2 Hepatita cronică virală C.
- B18.8 Hepatita cronică virală de altă genă.
- B18.9 Hepatita cronică virală de genă neprecizată.
- K74.0 Fibroza hepatică.
- K74.6 Ciroza ficatului.

C.2.2. Factori de risc

Caseta 2. Factorii de risc de contaminare cu infecția virală VHB și VHD [6, 10, 13, 17-19]

- Administrarea percutană a medicamentelor și drogurilor cu utilaj medical nesteril
- Recipienți de sânge și organe (transplant de organe, hemodializă)
- Tatuaje, piercing și acupunctură (fără utilaj individual steril)
- Copii născuți de mame VHB infectate

- Contact habitual
- Pacienți cu multiple transfuzii de sânge în anamneză
- Lucrători medicali expuși la inocularea accidentală cu sânge infectat
- Persoanele cu contacte sexuale neprotejate
- Persoanele care se află în închisori și copii din case-internat
- Proceduri medicale invazive

Caseta 3. Factorii de risc implicați în progresia hepatitei virale B și Delta [6, 9, 18]

• **Factorii virali:**

- ✓ Viremia înaltă
- ✓ Genotipul virusului (C>B; D>A)
- ✓ Mutațiile virusului (core-promoter, pre-S)

• **Factorii-gazdă:**

- ✓ Vârsta de îmbolnăvire (perinatală, copilărie)
- ✓ Sexul masculin
- ✓ Determinarea fibrozei pronunțate (F3)
- ✓ Determinarea activității inflamatorii pronunțate
- ✓ Coinfecția cu VHC, cu VHD sau cu HIV
- ✓ Predispunerea genetică*

• **Alți factori:**

- ✓ Abuzul de alcool
- ✓ Imunosupresie îndelungată (terapie cu steroizi, citostatice)
- ✓ Fumatul*, obezitatea*, steatoza hepatică*, diabetul zaharat*

Notă. * sunt necesare dovezi suplimentare.

C.2.3. Screeningul

Tabelul 1. Schema de examinare a persoanelor din grupurile de risc în depistarea timpurie a hepatitei cronice și cirozei hepatice virale B cu sau fără Delta

Grupuri de risc	Metode	Frecvență
<ul style="list-style-type: none"> • Persoanele care folosesc medicamente și droguri injectabile • Recipienții de sânge și organe (transfuzii repetate de sânge, hemofilie, transplant de organe) • Lucrători medicali, expuși la inocularea accidentală cu sânge infectat • Persoane cu contacte sexuale neprotejate sau care aplică tatuaje, piercing, acupunctură • Persoane care se află în închisori și copii din case-internat • Persoane infectate cu HIV sau VHC • Persoane supuse hemodializei • Persoane cu elevarea inexplicabilă a aminotransferazelor • Persoane ce necesită terapie imunosupresivă • Persoane născute în zonele hiperendemice (> 8% HBV), imigranții sau copiii adoptați • Femeile gravide • Contactii din focare de hepatite virale acute și cronice • Persoanele care nu răspund la vaccinare contra HVB • Bolnavii de tuberculoză primar depistați • Bolnavii oncologici primar depistați • Bolnavii cu alte boli sexual transmisibile (BST) 	<p>Screening serologic: AgHBs, anti-HBc, anti-HBs (anti-HDV sum)</p>	1x12 luni
	<p>Screening-ul biochimic: ALT, AST, FA, GGTP, bilirubină, albumină, protrombină, hemoleucogramă și trombocite</p>	1x6 luni
	<p>USG organelor interne (ficatului, splinei, sistemului portal, etc.)</p>	1x12 luni

C.2.4. Conduita pacientului cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B cu sau fără Delta

C.2.4.1. Anamneza

Caseta 4. Momente - cheie în evaluarea antecedentelor personale

- Intervenții chirurgicale suportate
- Transfuzii de sânge și/sau de preparate medicale din sânge
- Toxicomanie, narcomanie
- Perversiuni sexuale
- Călătorii în țările endemice pentru infecția cu VHB

- Lucrători medicali (preponderent din secțiile chirurgicale, secțiile de hemodializă, secțiile hepatologice, de boli infecțioase, etc.)
- Transplantul de organe
- Născut de mamă cu infecția VHB
- Maladii hepatice preexistente

C.2.4.2. Examenul clinic

Caseta 5. Date subiective (acuze)

- ✓ Sindromul asteno-neurotic (astenție, reducere a potențialului de lucru, labilitate emoțională, insomnie, scăderea capacității de concentrare, cefalee).
- ✓ Sindromul de durere abdominală (dureri surde în hipocondrul drept).
- ✓ Sindromul dispeptic (reducerea poftei de mâncare, grețuri, mai rar vome, eructații, senzații de greutate și de plenitudine în epigastru, intoleranța alimentelor grase, balonare a abdomenului, constipații, intoleranță alcoolică și a fumului de țigară).
- ✓ Sindromul icteric (icter, prurit cutanat, xantelasme, xantoame, modificare a culorii scaunului și a urinei).
- ✓ Sindromul hemoragipar (epistaxisis, gingivoragii, hemoragie digestivă superioară sau inferioară – caracteristică mai mult pentru ciroza hepatică).
- ✓ Sindromul edematos (caracteristic pentru ciroza hepatică subcompensată-decompensată).

Caseta 6. Datele obiective

Percuția ficatului după **metoda Curlov**: dimensiunile normale sunt 9 x 8 x 7 cm. **Percuția splinei** – dimensiunile normale sunt de 4-6 cm.

Palparea ficatului și splinei identifică dimensiunile organului, schimbarea formei ficatului, consistența elastică - dură, cu suprafața netedă sau rugoasă și marginea rotunjită sau ascuțită a organului.

Caseta 7. Manifestări extrahepatice în infecția cronică cu VHB și VHD:

- ✓ Poliarterita nodoasă: manifestările clinice sunt similare cu cele ce apar la pacienții cu poliarterită care sunt VHB-negativi. Ar putea fi un beneficiu clinic la tratamentul antiviral.
- ✓ Nefropatia/glomerulonefrita: VHB poate induce atât nefropatie membranoasă, cât și, mai rar, glomerulonefrită membranoproliferativă. Cele mai multe cazuri apar la copii. Semnul distinctiv clinic este proteinuria. În comparație cu poliarterita nodoasă, nu există nici un beneficiu semnificativ de tratament antiviral.
- ✓ Afecțiuni exoendocrine: sindromul Shoegren, diabet zaharat, pancreatită cronică, tiroidită;
- ✓ Afecțiuni hematologice: anemie hemolitică, trombocitopenie autoimună, aplazie celulară parțială, imunoglobulinopatie monoclonală, leucemie acută sau cronică, limfom, crioglobulinemie.
- ✓ Afecțiuni cutanate: vitiligo, urticarie, vasculită ulcero-necrotică.
- ✓ Afecțiuni articulare și neuromusculare: artrită, poliartrită reumatoidă, polimiozită, mialgii.
- ✓ Afecțiuni pulmonare: alveolită fibrozantă, granulomatoză pulmonară, vasculită pulmonară.
- ✓ Afecțiuni autoimune: miocardită, pericardită, tiroidită autoimună, sindromul antifosfolipidic, sindromul Reyno.

C.2.4.3. Investigațiile paraclinice

C.2.4.3.1. Schemele de investigații paraclinice

Tabelul 2. Lista de intervenții de diagnostic la nivel de asistență medicală primară

Intervențiile și procedurile de diagnostic la nivel de asistență medicală primară	
Obligatoriu	Recomandabil
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoleucogramă, trombocite • ALT, AST, bilirubina, protrombina • Markerii virali serologici: AgHBs, anti-HBc, anti-HDV (la pacienții cu AgHBs pozitiv), antiHAV • USG organelor abdominale • Scorul APRI* • Consultația gastroenterologului, hepatolog sau infecționistului - hepatolog 	<ul style="list-style-type: none"> • Anticorpi anti-HCV, anti-HBsAg, AgHBe • FA, GGTP, albumina • Colesterolul, trigliceride • Glucoza • Ureea • Analiza generală a urinei • FEGDS • ECG • Microradiografia cutiei toracice

Notă:

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

Tabelul 3. Lista de intervenții de diagnostic la nivel consultativ specializat

Intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel consultativ specializat	
Obligatoriu	Recomandabil
<ul style="list-style-type: none"> Hemoleucogramă, trombocite^a ALT, AST, bilirubina, albumina, protrombina, GGTP, fosfataza alcalina^a Screening serologic: AgHBs, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe, anti-HDV^a, antiHAV α-fetoproteina USG organelor abdominale^a Evaluarea non-invazivă a activității necroinflamatorii a procesului hepatic, fibrozei hepatice – Fibromax[*] ADN VHB cantitativ[*] pentru pacienții cu ALT>N, A≥2, F≥2 ANA, AntiLKM, SMA^{***} pentru pacienții cu ALT>N, A≥2, F≥2 ARN HDV cantitativ – pentru pacienții cu AgHBs pozitiv Scorul Child-Pugh pentru toți pacienții cu ciroză hepatică 	<ul style="list-style-type: none"> Fe seric, feritina, ceruloplasmina Ureea, colesterolul, glucoza HDLC, LDLC, trigliceride AgHBs cantitativ ADN VHB, test cantitativ pentru alte categorii de pacienți, decât cei eligibili terapeutic Anti VHC, anti HIV-1, anti HIV-2 Crioglobuline, IgA, IgM, IgG Autoanticorpii: ANA, antiLKM, ASMA, AMA^{**} Hormonii tiroidieni: T3, T4, TSH^{***} Ac antitireoglobulină (Anti-TG), Ac antiperoxidază tiroidiană (Anti-TPO) USG Doppler Duplex color a sistemului portal FEGDS sau R-scopia stomacului și esofagului^a Tomografia computerizată ori Rezonanța magnetică nucleară a organelor abdominale (ficatului, splinei) ECG, microradiografia cutiei toracice Evaluarea non-invazivă a activității necroinflamatorii a procesului hepatic, fibrozei hepatice – Fibromax^{**}

Notă:

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

^{*}-se recomandă la pacienți eligibili pentru TAV

^{**}-este recomandabil pentru pacienți noneligibili pentru TAV, dar sunt incluși în lista de așteptare și supuși pentru monitorizare

^{***}-pacienții supuși pentru TAV cu IFN

Tabelul 4. Lista de intervenții de diagnostic obligatorii la nivel de staționar

Intervenții și de proceduri de diagnostic la nivel spitalicesc	
Obligatoriu	Recomandabil
<ul style="list-style-type: none"> Hemoleucogramă, trombocite ALT, AST, bilirubina, albumina, protrombina, INR, GGTP, fosfataza alcalină, colesterol AgHBs, AgHBe, anti-HBe, anti-Hbcor sum, Anti-HDV sum ori anti-HDV IgM pentru pacienții cu AgHBs pozitivi^a α-fetoproteina ADN VHB cantitativ^{a,*} ARN HDV cantitativ – pentru pacienții cu anti-HDV pozitiv^a urea, glucoza^a ANA, antiLKM, ASMA, AMA^{a,***} Nivelul hormonilor tiroidieni: TSH, T3, T4^{***} ECG, USG organelor + Dopler Duplex Color a sistem portal^a FEGDS sau R-scopia esofagului și a stomacului^a Evaluarea non-invazivă a gradului necroinflamației procesului hepatic și stadii fibrozei hepatice: Fibromax^{a,*} Evaluarea scorului Child-Pugh^b pentru pacienții cu ciroză hepatică 	<ul style="list-style-type: none"> Fer seric, feritina serică, ceruloplasmina ADN VHB, test cantitativ pentru alte categorii de pacienți, decât cei eligibili terapeutic Anti VHC^a HDLC, LDLC, insulina serică Ac antitireoglobulină (Anti-TG), Ac antiperoxidază tiroidiană (Anti-TPO) Crioglobuline, CIC, IgA, IgG, IgM Subpopulațiile limfocitare: CD4, CD8, CD16 în serul sangvin Evaluarea non-invazivă a gradului necroinflamației procesului hepatic și stadii fibrozei hepatice: Fibromax^{a,**} Microradiografia cutiei toracale Tomografia computerizată sau Rezonanța magnetică nucleară a organelor abdominale (ficatului, splinei) Biopsia hepatică sub control ecografic cu examen histologic ulterior^{**} Laparoscopia

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

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

^{*}-se recomandă la pacienți eligibili pentru TAV

^{**}-este recomandabil pentru pacienți noneligibili pentru TAV, dar sunt incluși în lista de așteptare și supuși pentru monitorizare

^{***}-pacienții supuși pentru TAV cu IFN

Tabel 5. Scorul Child-Pugh la pacienții cu ciroză hepatică

Parametri	Punctaj		
	1	2	3
Ascită	Absentă	Moderată	Sub tensiune
Encefalopatia portală	Absentă	Gradul I-II	Gradul III-IV
Albumina serică (g%)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Bilirubina serică (mg%)	< 2	2 – 3	> 3
Timp de protrombină (secunde)	< 4	4 – 6	> 6

C.2.4.3.2. Descrierea metodelor și a tehnicilor

C.2.4.3.2.1. Teste de diagnostic pentru infecția virală B și Delta

Caseta 8. Teste de diagnostic pentru infecția virală B și Delta

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

- **Antigenul de suprafață al VHB (AgHBs)** - apare în ser de la 1 la 10 săptămâni după expunerea acută la VHB, înainte de debutul semnelor de hepatită și de elevarea ALT, AST. AgHBs devine nedetectabil după 4-6 luni la pacienții care s-au recuperat din hepatita B acută. Persistența AgHBs > 6 luni *implică infecția cronică*. Cuantificarea nivelului AgHBs se utilizează pentru a determina nivelurile de limită, pentru a distinge pacienții cu hepatită B activă (> 1000 UI/ml) de cei cu statut de purtător inactiv (< 1000 UI/ml).
- **Anticorpul de suprafață al VHB (anti-HBs)** – prezența anti-HBs în general este interpretată ca indicatorul de recuperare și apariția imunității la infecția cu virusul hepatic B. Anti-HBs se formează la persoane care au fost vaccinate cu succes împotriva infecției cu VHB.
- **Antigenul core al VHB** – nu este detectabil în ser, doar **anticorpul anti-HB core total** (anti-HBc) apare inițial cu simptomele de hepatită acută de etiologie B și pot fi detectați pe parcursul infecției cu VHB în ser (pe parcursul vieții). Prezența anti-HBcore indică la infecția cu VHB precedentă sau care durează până în prezent în timpul neidentificat.
- **Anticorpul Anti-HBc clasa IgM** – indică infecția recentă cu VHB, sau acută < 6 luni, anti-HBcore este predominant de clasa IgM (poate fi prezent și în perioada de fereastră imunologică: dispariția AgHBs și apariția anti-HBs).
- **Anticorpul anti-HBc IgG** persistă, la cei la care infecția cronică cu VHB progresaază.

Detectarea izolată a anticorpilor anti-HBcore poate avea loc în situațiile:

- în perioada de hepatită B acută, când sunt predominant Anti-HBc IgM (fereastră imunologică);
- timp de mai mulți ani după recuperarea de la hepatita acută virală B, atunci când anticorpul anti-HBs au scăzut la niveluri nedetectabile;
- după mulți ani de infecție cronică cu VHB, când titrul AgHBs a scăzut sub nivelul de detectare. **ADN VHB poate fi detectat în ficat la majoritatea persoanelor cu anticorpi anti-HBc izolați.** Transmiterea infecției VHB a fost raportată la donatorii de sânge sau de organe, cu anti-HBc izolat. **În faza de "HBsAg-negativă"**, după pierderea HBsAg, poate persista nivelul jos al ADN VHB în ser cu detectarea ADN VHB în țesutul hepatic. În general ADN VHB nu este detectabil în ser în timp ce anti-HBcore cu/fără detectarea anti-HBs. Pierderea HBsAg în prezența cirozei hepatice este asociată cu îmbunătățirea prognosticului cu risc redus al decompensării și dezvoltării CHC. Relevanța clinică a infecției oculte VBH (ADN HBV detectabil în țesutul hepatic cu titrul minimal al ADN VHB < 200UI/ml, sau nedetectabil în ser) nu este studiată integral. Totodată imunosupresia poate duce la reactivarea VHB la acești pacienți
- Există, într-un mic procent de cazuri, teste cu rezultate fals-pozitive ale anti-HBc izolat.
- **Antigenul e al VHB** - marker de replicare a VHB și de infecțiozitate. Prezența AgHBe este, de obicei, asociată cu niveluri serice ridicate de ADN VHB și rate mai mari de transmitere a infecției cu VHB. **Seroconversia AgHBe la anticorpul anti-HBe** poate fi asociată cu o scădere a ADN VHB în ser și cu remisiunea bolii hepatice. Totuși, unii pacienți continuă a avea boala hepatică activă după seroconversia AgHBe.
- **Teste ADN VHB.** Cele mai multe teste ADN VHB utilizează tehnici PCR în timp real, cu o limită inferioară de detecție a infecției de aproximativ 20 UI/ml și o gamă de liniaritate de până la 8 log10 UI/ml.
- Diagnosticul infecției cu VHB poate fi, de asemenea, făcut prin detectarea AgHBs sau a AgHBc **în țesuturile hepatice**, prin colorarea imunohistochimică și a ADN VHB prin hibridizare Southern, hibridizare in situ sau prin PCR.

Pentru infecția cu VHD se determină markerii serici:

- **Ac anti-VHD sum** – anticorpul ce denota prezența infecției cu virusul delta, totodată este necesar de menționat, că prezența anti-HDV poate persista mai mulți ani după seroconversia AgHBs.
- **Ac anti-HDV IgM** – corelează cu activitatea procesului inflamator hepatic și poate fi predictor pentru răspunsul antiviral.
- **ARN VHD** – teste cantitative ori calitative, prin PCR în timp real. Se poate obține ARN HDV fals-negativ, din cauza variabilității genomului virusului delta și lipsa standardizării testului PCR.

Tabelul 6. Variantele serologice ale infecției VHB

Marker virali serologici	Interpretarea rezultatelor
HBsAg (-), Anti-HBc total (-) Anti-HBs (-)	Suspect
HBsAg (-), Anti-HBc total (+) Anti-HBs (+)	Imunitatea naturală după infecția cu VHB
HBsAg (-), Anti-HBc total (-) Anti-HBs (+)	Imunitatea după vaccinarea contra infecției cu VHB
HBsAg (+), Anti-HBc total (+) Anti-HBcore IgM (+), Anti-HBs (-)	Infecția acută
HBsAg (+), Anti-HBc total (+) Anti-HBcore IgM (-), Anti-HBs (-)	Infecția cronică
HBsAg (-), Anti-HBc total (+) Anti-HBs (-)	Interpretarea neclară: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Infecția rezolvată (de obicei) ▶ Anti-HBcore fals pozitiv, posibil ▶ Infecția cronică "minimală" ▶ Rezolvarea infecției acute

Tabelul 7. Variantele serologice ale infecției mixte: VHB și VHD

Markeri virali	Hepatită acută prin coinfecție	Hepatită acută prin suprainfecție	Hepatită cronică VHD
AgHBs	Pozitiv	Pozitiv	Pozitiv
anti-HBc IgM	Pozitiv	Negativ	Negativ
AgVHD (ser)	Pozitiv timpuriu, tranzitoriu, frecvent negativ	Pozitiv timpuriu, tranzitoriu, frecvent negativ	Negativ
ARN VHD	Pozitiv timpuriu, tranzitoriu, dar se menține mai mult timp decât AgVHD	Pozitiv timpuriu, persistent	Pozitiv
anti-VHD tot.	Pozitiv tardiv, titre mici	Pozitiv, cu titre în creștere rapidă	Pozitiv, titre mari
anti-VHD IgM	Pozitiv, tranzitoriu poate fi singurul marker	Pozitiv, cu titre în creștere rapidă	Pozitiv, titre mari, variabile
AgVHD (ficat)	Neindicat	Pozitiv	Pozitiv, iar în faze tardive – negativ

Tabelul 8. Diferențierea fazelor infecției cu VHB

HBsAg > 6luni	ALT nivel*	HBeAg	Anti-HBe	ADN HBV (< 6-12 UI/ml)
HBeAg + faza de toleranță imună	normal	pozitiv	negativ	> 1x10 ⁹⁻¹² UI/ml
HBeAg + faza de activitate imună	ridicat	pozitiv	negativ	> 2000 UI/ml
Faza de imunitatea controlată	normal	negativ	pozitiv	< 2000 UI/ml
Faza de eschivare imună (immune escape)	ridicat (permanent sau intermitent)	negativ	pozitiv	> 2000 UI/ml
Hepatita D	ridicat	+/-	+/-	negativ/jos
Coinfecția cu VHC	Ridicat/normal	+/-	+/-	negativ/jos ARN VHC pozitiv
Coinfecția cu HIV	Ridicat/normal	+/-	+/-	ridicat**

Notă:

*limitele normale < 20 UI/ml pentru femei, < 30 UI/ml pentru bărbați

** poate fi variabil în dependență de modul și vârsta de infectare cu VHB, HIV/VHB coinfecție și de cantitatea CD4

Caseta 9: Situații clinice când se suspectă și se testează infecția cu virusul Delta**Când suspectăm și testăm infecția cu virusul Delta:**

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

C.2.4.3.2.2. Evaluarea activității procesului și a gradului de afectare a ficatului**Caseta 10. Testele biochimice hepatice se includ în sindroamele:**

- ✓ de citoliză (ALT^d, AST),
- ✓ de colestază (bilirubina totală și fracțiile, fosfataza alcalină, GGTP),
- ✓ imunoinflamator (leucocite, limfocite, gama-globulina serică, IgA, IgG, IgM, CIC, limfocitele CD4, CD8),
- ✓ hepatopriv (analiza generală a sîngelui + trombocite, albumina, proteina totală, protrombina, INR, fibrinogen).

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

- Activitate minimală – ALT și/sau AST ≤ 2 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- Activitate moderată – ALT și/sau AST de la 2 x LSVN până la 5 x LSVN
- Activitate maximală – ALT și/sau AST ≥ 5 x LSVN.

Notă:

^d - valoarea normală ALT este considerată: bărbați – 30 UI/l, femei – 19 UI/l

C.2.4.3.2.3. Metodele instrumentale în diagnosticul hepatitei cronice și cirozei hepatice virale B cu sau fără Delta**Caseta 11. Metode eco-endoscopice**

Ecografia abdominală evidențiază modificările de la nivelul parenchimului hepatic, semnele de hipertensiune portală, fiind utilizată și în screeningul cancerului hepatocelular.

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

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

Laparoscopia se efectuează în cazuri incerte de hepato-splenomegalie, în caz de suspexie la tuberculoză, sarcoidoză, cancer primar sau metastatic, boli parazitare, ascită de etiologie neclară, icter și colestază cu cauză neidentificată, febră de genезă necunoscută, suspexie de adenom, limfom, în boli de sistem, limfogranulomatoză, anomalii de dezvoltare a ficatului.

Notă. Contraindicațiile pentru efectuarea laparoscopiei pot fi absolute și relative

Contraindicații absolute

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

Contraindicații relative

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

Caseta 12. Metode imagistice

• **Determinarea radiologică baritată a esogagului și a stomacului** permite vizualizarea varicelor esofagiene sau gastrice, cu sensibilitate mai mică (varice gr. II și III).

• **Tomografia computerizată (TC) și rezonanța magnetică nucleară (RMN)** a organelor abdominale (ficatului și splinei) sunt utile pentru aprecierea dimensiunilor, densității parenchimului, structurii, formei ficatului, evidențierea formațiunilor de volum (tumori, chisturi, abcese, echinococoză, lipoame, hemangioame, hematoame, etc).

• **Colangiopancreatografia retrogradă** mai frecvent se utilizează în caz de: coledocolitiază, stricturi ale căilor biliare, compresia lor, tumori, colangită primară sclerozantă, colangite secundare, litiază intrahepatică, parazitoze hepatice, papilită stenoizantă, boala Carolli (chisturi înăscute ale ducturilor biliare intrahepatice), anomalii ale căilor biliare, pancreatite biliare, pentru evidențierea cauzei icterului mecanic.

Caseta 13. Evaluarea invazivă a fibrozei hepatice

- ✓ **Biopsia ficatului**, cu examenul histologic al bioptatului se recomandă în diagnosticul hepatitei cronice sau cirozei hepatice, evaluând cu precizie gradul de afectare hepatică, în special fibroza hepatică (A1). Pentru a fi considerat adecvat, fragmentul bioptic trebuie să aibă o lungime de 20-25 mm, un diametru de 1,2-1,3 mm și să conțină cel puțin 11 spații porte complete.
- ✓ Biopsia hepatică se efectuează numai în instituțiile medicale specializate și numai în lipsa contraindicațiilor: tulburări de coagulare, insuficiență severă pulmonară, cardiacă, patologia pleuropulmonară pe dreapta (pleurezii, empiem, abces, pleuropneumonie), colangită septică, icter mecanic, peritonită, ascită avansată, leucemii, trombocitopenie severă, etc.
- ✓ *Biopsie hepatică este recomandată doar la pacienții cu diagnostic incert!*
- ✓ Biopsia hepatică (fiind o metodă invazivă și costisitoare) NU se recomandă la pacienții cu hepatită cronică sau ciroză hepatică virală B cu sau fără delta cu diagnostic cert și la cei pentru care tratamentul antiviral este indicat, indiferent de gradul de activitate sau de stadiul de fibroză (A1). Tabloul morfologic în infecția cu VHB evidențiază aspectul de sticlă mată al hepatocitelor (*ground glass*) și *nucleele nisipoase*.
- ✓ Evaluarea fibrozei hepatice și necroinflamăției se efectuează prin utilizarea diverselor scoruri: Knodell, Ishac, Metavir.
- ✓ Scorul Metavir identifică fibroza hepatică: F1 (fibroză portală, fără septuri), F2 (fibroză portală, cu septuri rare), F3 (fibroză portală cu septuri multiple, fără ciroză), F4 (ciroză) și activitatea procesului hepatic: A1 (hepatită de interfață minimă, necroză lobulară absentă ori minimă), A2 (hepatită de interfață moderată cu necroză lobulară minim-moderată) și A3 (hepatită de interfață severă cu necroză lobulară moderat-severă).

Notă:

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

Caseta 14. Evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice

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

Scorul APRI, prezintă rezultatul **raportului (AST (ULN) x 100) / număr trombocite (10⁹/l)**. Este un test validat pentru fibroză și ciroză hepatică. Valoarea APRI > 2, ne indică ciroză hepatică, < 2 – fibroză hepatică F2, F3, fără ciroză.

Scorul FIB-4 = (vârsta (ani) x AST (UI/l) / număr trombocite (10⁹/l) x ALT (UI/l)). Este validat doar pentru fibroză și nu este validat pentru ciroză.

Fibromax - este cea mai oportună metodă non-invazivă de evaluare a fibrozei hepatice și gradului de severitate a procesului de necroinflamăție în țesutul hepatic: la pacienții cu hepatită cronică sau ciroză hepatică virală B cu sau fără Delta, oferind informații despre gradul fibrozei hepatice, procesului necroinflamator al ficatului, steatozei hepatice, steatohepatitei alcoolice la pacienții cu etilism cronic, steatohepatitei nonalcoolice la pacienții cu obezitate, rezistență la insulină, hiperlipidemie, diabet. Simpla prelevare de sânge permite determinarea la timp a stadiului fibrozei, controlul evoluției fibrozei hepatice pe tot parcursul tratamentului, precum și urmărirea procesului necroinflamator. **Testele au o valoare predictivă pozitivă de 70-80%.**

Interpretarea rezultatelor

Rezultatele FibroMax sunt exprimate pe scale numerice:

- fibroză: stadii F0-4 (Metavir F0-F4), de la absența fibrozei (F0) până la ciroza hepatică (F4).
- modificări necro-inflamatorii: gradul A0-3 (Metavir A0-A3), corespunzând la 4 stadii (A0 = fără activitate nefroinflamatorie, A1 = activitate minimă, A2 = activitate moderată, A3 = activitate severă).
- steatoză: gradul S0-S3, corespunzând următoarelor stadii (S0 = fără steatoză, S1 = steatoză minimă, < 5% hepatocite, S2 = steatoză moderată, 5-33% din hepatocite, S3 = steatoză severă, > 33% hepatocite cu steatoză).
- NASH (steatohepatită non-alcoolică): N0-N2, corespunzând la 3 categorii (N0 = Not NASH, N1 = Borderline NASH, N2 = NASH), după clasificarea Kleiner.
- ASH (steatohepatită alcoolică): gradul 0-3 (ASH0-ASH3), corespunzând la 4 stadii (ASH0 = fără steatohepatită alcoolică, ASH1 = steatohepatită minimă, ASH2 = moderată, ASH3 = severă).

Pentru interpretarea rezultatelor, valorile obținute ale markerilor serici sunt introduse într-un algoritm de calcul pe site-ul BioPredictive, care va genera un raport cu scorurile de fibroză, activitate necroinflamatorie, steatoză hepatică, steatohepatită alcoolică și non-alcoolică, în funcție și de caracteristicile pacientului.

Limitările FibroMax-ului:

- este puțin sensibilă în diferențierea stadiilor de fibroză ușor-moderată (F1, F2, F3)

FibroScan – metodă, ce permite cuantificarea fibrozei hepatice pe baza analizei deplasării unei unde elastice de șoc care se propagă în țesutul hepatic. Principiul de funcționare a aparatului are la bază rezultatul studiilor histologice: cu cât ficatul este mai dur, cu atât gradul fibrozei este mai ridicat. Metodă care necesită utilaj costisitor, specialiști instruiți și luarea în considerație a unor factori care pot influența rezultatul (fals-pozitiv sau fals-negativ), cum ar fi: steatoza hepatică, activitatea înaltă a transaminazelor, hiperbilirubinemia, hiperferitinemia, insuficiența cardiacă dreaptă.

Valorile normale sunt de 5,5 ± 1,6 kPa, ușor mai mari la bărbat (5,8 ± 1,5 kPa) și mai mici la femei (5,2 ± 1,6 kPa). Pragul de normalitate este crescut pentru persoanele obeze (IMC > 30).

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

- fibroză grad 0-1 (F0-F1): < 7,1 kPa
- fibroză grad 2 (F2): 7,1-9,5 kPa

- fibroză grad 3 (F3): 9,5-13 kPa
- fibroză grad 4 (F4): > 13 kPa

Valoarea predictivă este de circa 80% pentru fibroză \geq F2, 90% pentru fibroză \geq F3 și 95-97% pentru fibroză = F4. Elastografia tranzitorie este o metodă non-invazivă potențial foarte utilă în estimarea fibrozei de F3 sau mai mare după Metavir.

Limitățile elastografiei hepatice:

- prezența obezității abdominale, a unor spații intercostale înguste sau a ascitei sunt factori limitanți pentru elastografia hepatică.

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 15. Diagnosticul diferențial al hepatitei cronice virale B cu sau fără Delta se va efectua cu: [4, 7, 8, 10, 13, 14, 15, 20, 24, 26]

- Hepatita cronică de altă genă: virală (C, G, TT, CMV, HSV6, EBV, E) și nonvirală (autoimună, drog-indusă, afectare parazitara hepatică)
- Boala alcoolică a ficatului
- Ficatul gras nonalcoolic (în special steatohepatita)
- Ciroza hepatică de diversă genă
- Boli metabolice ereditare (Boala Wilson, Deficit de alfa-1 antitripsină, Hemocromatoză, Glicogenoze ereditare), Fibroza hepatică ereditară, Polichistoza hepatică
- Boli colestactice hepatice: Ciroza biliara primară, Colangita sclerozantă primitivă, Colangita
- Cancerul hepatic (primar sau metastatic)
- Boli hematologice (anemii autoimune, hemolitice, leucemii, limfoame)

C.2.4.5. Criterii de spitalizare ale pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B cu sau fără Delta

Caseta 16. Criteriile de spitalizare:

- Hepatita cronică virală B cu sau fără Delta, cu activitate moderat-maximală înainte de inițiere TAV sau pe fondal de tratament antiviral (în cazul apariției complicațiilor), pentru corecția terapeutică.
- Hepatita cronică virală B cu sau fără Delta cu dezvoltarea de manifestări extrahepatice de novo pentru precizarea diagnosticului clinic și atitudine terapeutică.
- Hepatita cronică virală B cu sau fără Delta cu activitate moderat-maximală asociată cu alte comorbidități (endocrine, reumatologice, hematologice, renale, alte boli hepatice) pentru aprecierea tacticii terapeutice.
- Ciroza hepatică virală B cu sau fără Delta cu activitatea moderat-maximală cu progresarea rapidă a fibrozei hepatice/ hipertensiunii portale/hipersplenismului.
- Necesitatea intervențiilor și procedurilor de diagnostic, care nu pot fi executate în condiții de ambulatoriu (laparoscopia, biopsia ficatului, colangiografia endoscopică retrogradă, etc).

C.2.4.6. Tratamentul hepatitei cronice și cirozei hepatice virale B cu sau fără D

C.2.4.6.1. Modificări de comportament

Caseta 17. Modificări de comportament la pacienții cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B cu sau fără Delta

- Limitarea surmenajului fizic și psihic.
- Renunțarea la medicamentele hepatotoxice, extractele hepatice, fizioterapia cu încălzirea regiunii ficatului.
- Alimentația rațională (individualizată) (*anexa 1*), în funcție de activitatea procesului hepatic, complicațiilor și comorbidităților asociate.
- Limitarea sau excluderea consumului de alcool și fumatului.

C.2.4.6.2. Terapia medicamentoasă

Tratamentul hepatitei cronice și cirozei hepatice virale B cu sau fără Delta este divizat în terapia antivirală (interferonoterapia sau cu analogi nucleoti(z)i(dici) și tratament suplimentar hepatoprotector – după necesitate (hepatoprotectoare, antifibrotice).

- Alegerea opțiunii terapeutice aparține medicului specialist gastroenterolog/hepatolog sau infecționist, sau medic instruit în cadrul TAV al hepatitelor și cirozelor hepatice.
- La prescrierea medicamentului medicul trebuie să țină cont de contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase stipulate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului, precum și de prezența comorbidităților.
- Monitorizarea clinico-biologică a pacientului în timpul și la finisarea tratamentului revine medicului specialist.

C.2.4.6.2.1. Schemele de tratament al pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B cu sau fără VHD

Tabелul 9. Lista intervențiilor și serviciilor în tratamentul ambulatoriu

Metode terapeutice	Posologia, durata și periodicitatea tratamentului
Obligatorii	
Tratament antiviral: - Interferonum standard sau PegInterferonum alfa2a sau PegInterferonum alfa 2b - Analogii nucleoti(zi)dici , Entecavirum, Tenofovirum, Adefovirum, Telbivudinum, Lamivudinum	Prelungirea tratamentului antiviral indicat de specialist și monitorizat în colaborare cu gastroenterolog/hepatolog, infecționist sau internist instruit în TAV.
- Interferonum-alfa (INF-α2a) standard - PegInterferonum alfa2a	5 mln UI zilnic sau 10 mln UI de 3 ori/săpt. (HBV) 10 mln UI 3 ori/săpt. (HDV) 180 μg/săptămână subcutanat
<i>Analogi nucleozidici/nucleotidici</i> - Entecavirum - Tenofovirum - Telbivudinum - Lamivudinum - Adefovirum	▶ 0,5 mg/24 ore ▶ 300 mg/zi ▶ 600 mg/24 ore ▶ 100 mg/24 ore ▶ 10 mg/24 ore
Recomandabile (în cazul pacienților cu efecte adverse ale terapiei antivirale sau în prezența contraindicațiilor pentru terapia antivirală, sau pentru pacienții non-eligibili la terapia antivirală, sau în prezența unor comorbidități).	
Aminoacizi/ Arginini aspartas	1-2 g/zi (1-2 fiole buvabile), 10 zile, 2 ori/an
Acidi ursodeoxicolicum*	10-15 mg/kg masă corp, 3 luni
Phospholipidum essentielle**	900-1800 mg/zi (3 luni), odată pe an
Silimarinum	500-1000 mg/zi, 2-3 luni, odată per an
Ademetioninum	400-1600 mg/zi, 2 săpt., 2-3 ori/an
Pentoxifilinum***	100-200 mg x 3 ori/zi sau 400 mg (forma retard) x 1-2 ori/zi, 2-3 luni
Pacovirinum ^a	1-2 caps. x 2 ori/zi, 3-6 luni

Notă:

^a-eficacitatea medicamentelor este dovedită în studii locale

*-la pacienții cu sindrom colestatic

** -la pacienții cu sindrom metabolic cu/sau steatoză/steatohepatită

***-la pacienții cu steatohepatită alcoolică/toxică

Tabелul 10. Lista intervențiilor și serviciilor recomandabile pentru tratamentul de staționar

Metode terapeutice	Posologia, durata și periodicitatea tratamentului
Obligatorii	
Tratament antiviral: - Interferonum standard sau PegInterferonum alfa2a sau PegInterferonum alfa 2b - Analogii nucleoti(zi)dici , Entecavirum, Tenofovirum, Adefovirum, Telbivudinum, Lamivudinum	Prelungirea tratamentului antiviral indicat de specialist și monitorizat în colaborare cu gastroenterolog/hepatolog, infecționist sau internist instruit în TAV.
- Interferonum-alfa (INF-α2a) standard - PegInterferonum alfa2a	5 mln UI zilnic sau 10 mln UI de 3 ori/săpt. (HBV) 10 mln UI 3 ori/săpt. (HDV) 180 μg/săptămână subcutanat
<i>Analogi nucleozidici/nucleotidici</i> - Entecavirum - Tenofovirum	▶ 0,5 mg/24 ore ▶ 300 mg/zi

- Telbivudinum - Lamivudinum - Adefovirum	▶ 600 mg/24 ore ▶ 100 mg/24 ore ▶ 10 mg/24 ore
Recomandabile (în cazul pacienților cu efecte adverse ale terapiei antivirale sau în prezența contraindicațiilor pentru terapia antivirală, sau pentru pacienții non-eligibili la terapia antivirală, sau în prezența unor comorbidități).	
Aminoacizi	Aminoplasma Hepa 10%, 500 ml i.v., perfuzii – 4-6 zile <i>ori</i> Hepasol Neo 500 ml i.v., perfuzii 4-6 zile <i>ori</i> Arginini aspartas: 1-2 g/zi (1-2 fiole) buvabile, <i>per os</i> 7-10 zile
Acidi ursodeoxicolicum*	10-15 mg/kg masă corp, până la externare
Phospholipidum esentiale**	900-1800 mg/zi i.v., pînă la externare
Ademetionina	400-800 mg/zi i.v., sau i.m, cu prelungire per os 400-1600 mg/zi pînă la externare
Pentoxifilinum***	câte 5 ml – 100 mg, dizolvate în 250-500 ml soluție de NaCl de 0,9%, perfuzii i/v – 5-6 zile
Pacovirinum ^a	1-2 caps. x 2 ori/zi pînă la externare

Notă:

^a-eficacitatea medicamentelor este dovedită în studii locale

*-la pacienții cu sindrom colestatic

** -la pacienții cu sindrom metabolic cu/sau steatoză/steatohepatită

***-la pacienții cu steatohepatită alcoolică/toxică

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

C.2.4.6.2.2.1. Tratament antiviral

Tabelul 11. Preparate antivirale recomandate în terapia hepatitei cronice și cirozei hepatice virale B cu sau fără VHD

Agentul antiviral	Eficacitate anti-VHB	Bariera de rezistență	Dozaj	Durată
Interferonum alfa2a	Moderată	Nu este aplicabilă	5 mln/zi, s/c, săptăm. sau 10 mln/zi, s/c, 3 ori per săptămînă	16-24 săpt. la HBeAg-positivi și ≥ 12 luni pentru HBeAg-negativi
PegInterferonum alfa2a sau PegInterferonum alfa2b			180 mg/zi, odată în săptămînă 1,5 mcg/kg/ masă corp/ săptămînă	48 săptămîni (> 48 săptămîni în HDV) 48 săptămîni (> 48 săptămîni în HDV)
Analogi nucleoti(zi)dici de I-ă linie				
Tenofovirum	Înaltă	Înaltă	300/zi, per os	> 48 săptăm.
Entecavirum	Înaltă	Înaltă	0,5 mg/zi, per/os	> 48 săptăm.
Analogi nucleoti(zi)dici de linia a II-a				
Telbivudinum	Înaltă	Redusă	600 mg/zi, per/os	> 48 săptăm.
Lamivudinum	Moderată	Redusă	100 mg/zi, per/os	> 48 săptăm.
Adefovirum	Redusă	Moderată	10 mg/zi, per/os	> 48 săptăm.

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

Tabelul 12. Posologia analogilor nucleoti(zi)dici la pacienții cu hepatita cronică sau ciroza hepatică virală B în funcție de afectarea renală

Medicamentul	CrCl ≥ 50 ml/min	CrCl 30-49 ml/min	CrCl 10-29 ml/min
Tenofovirum	300 mg în 24 ore	300 mg fiecare 48 de ore	300 mg fiecare 72-96 ore
Entecavirum	0,5 mg zilnic	0,25 mg zilnic, sau 0,5 mg fiecare 48 ore	0,15 mg zilnic sau 0,5 mg fiecare 72 ore
Entecavirum la pacienții cu ciroză decompensată	1 mg zilnic	0,5 mg zilnic sau 1 mg fiecare 48 de ore	0,3 mg zilnic sau 1 mg fiecare 72 ore

Caseta 18. Evaluarea preterapeutică a bolii hepatice

- Toate rudele de gradul I și partenerii sexuali ai pacienților cu hepatită virală cronică B trebuie sfătuiți să fie testați serologic pentru markeri ai VHB (AgHBs, anti-HBc, anti-HBs); în cazul în care sunt negativi pentru acești markeri, urmează să fie vaccinați (A1).
- Sunt necesare:
 1. Evaluarea gradului de severitate a bolii hepatice, care ar trebui să includă: markeri biochimici, inclusiv aspartataminotransferaza (AST) și alaninaminotransferaza (ALT), gama-glutamil transpeptidaza (GGTP), fosfataza alcalină, bilirubina, albumina serică și globulinele din sânge, timpul de protrombină, INR și ecografia hepatică (A1). O scădere progresivă a concentrațiilor serice de albumină, protrombină și/sau creșterea gamaglobulinei și prelungirea timpului de protrombină, adesea însoțite de scăderea trombocitelor, sunt observate, când s-a dezvoltat ciroza hepatică.
 2. ADN VHB (cantitativ) seric ar trebui să fie exprimat în UI/ml, ceea ce asigură comparabilitatea; lucrul cu același test ar trebui să fie utilizat pentru același pacient, planificat pentru TAV și în timpul monitorizării pentru a evalua eficacitatea antivirală. Valorile din copii/ml pot fi convertite la UI/ml, prin împărțirea cu un factor de 5.
 3. Alte cauze de boli hepatice cronice ar trebui să fie sistematic căutate, inclusiv coinfecții cu VHD, VHC și/sau cu HIV (A1). Pacienții cu infecție cronică cu VHB urmează să fie testați: Anti-HAV, în cazul rezultatului negativ se recomandă vaccinarea contra virusului hepatitei A. Trebuie să fie evaluate comorbiditățile, inclusiv alcoolice, autoimune, boli metabolice hepatice (inclusiv ereditare), cu steatoză hepatică sau steatohepatită (A1).

Tabelul 11. Indicații către terapia antivirală a pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B, cu sau fără Delta

Care pacienți vor beneficia de tratamentul antiviral?	Care pacienți nu vor fi incluși în terapia antivirală, dar vor fi monitorizați?
<p>Interferonoterapia Pacienții cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Vârsta tânără, ✓ ALT > limita de sus a valorii normale ✓ > A2, F2-3 ✓ AND VHB > 20000 UI/ml ✓ În lipsa cirozei hepatice subcompensate sau decompensate ✓ În lipsa contraindicațiilor <p>Pacienții cu hepatită cronică, ciroză hepatică virală Delta cu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALT > limita de sus a valorii normale, • AgHBs pozitiv, AgHBc pozitiv/negativ, • ADN VHB pozitiv sau negativ; • Anti-VHD pozitiv; ARN VHD pozitiv. <p>În HDV este recomandabil: Interferonum alfa standard sau PegInterferonum alfa2a sau PegInterferonum alfa2b, durata > 48 săptămâni</p>	<p>Monitorizarea pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B, ce nu întrunesc criteriile pentru terapia antivirală:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Pacienții cu HBV cu: APRI < 2, ALT – valori normale, AND VHB < 20000 UI/ml; ✓ Pacienții cu HBV cu: vârsta < 30 ani, fără ciroză hepatică, cu ADN HBV > 20000 UI/ml, ALT persistent normal ✓ Pacienții cu HBV, vârsta < 30 ani, AgHBc negativ, ADN HBV fluctuant 2000-20000 UI/ml, ALT fluctuant <p>Acești pacienți vor fi monitorizați de medicul specialist: gastroenterolog, hepatolog, infecționist pentru detectarea oportună a indicațiilor către terapia antivirală.</p>
<p>Cu analogii nucleoti(zi)dici</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prioritar: adulții cu infecție cronică virală B și evidență clinică pentru ciroză hepatică compensată sau decompensată (APRI > 2, F-4) trebuie tratați, indiferent de valorile ALT, statutul AgHBc sau nivelul ADN VHB. • Se recomandă pentru adulții cu infecție cronică cu HBV, fără ciroză hepatică (APRI < 2, F < 4), dar cu vârsta > 30 ani, cu valoarea ALT persistent anormală și nivel de AND HBV > 20000 UI/ml), indiferent de statutul AgHBc. • La decizia pentru tratamentul antiviral se poate de luat în considerație: vârsta, antecedentele de HCC sau ciroză în familie și manifestările extrahepatice (vasculită și glomerulonefrită), boli asociate hematologice, autoimune. 	<p>" – ALT persistent normal se apreciază prin cel puțin 3 determinări ale ALT (care va fi în limitele normale) pe durata a 6-12 luni.</p>

Notă:

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

Tabel 12 - Tipuri de răspuns la tratamentul cu interferon

Lipsa de răspuns	- scăderea viremiei cu cel mai puțin 2 log ₁₀ față de valoarea inițială după 24 săpt. de tratament
Răspuns virusologic	- scăderea viremiei cu cel puțin 2 log ₁₀ față de valoarea inițială după 24 săpt. de tratament

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

Caseta 19. Contraindicațiile tratamentului cu IFN

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

Caseta 20. Efecte adverse ale terapiei cu IFN

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

Tabelul 13. Durata și criteriile de stopare a terapiei antivirale

Durata finită	Durata indefinită	Retratament
<p>Interferonoterapia: Cursul de tratament cu PegInterferon alfa2a durează 48 de săptămâni (pacienții cu HBV)</p> <p>Pentru analogii nucleoti(zi)dici: Pentru pacienții cu AgHBe pozitiv se va termina la obținerea seroconversiei AgHBe în anti-HBe (se va prelungi încă 12 luni după obținerea seroconversiei)</p>	<p>Interferonoterapia: PegInterferon alfa2a sau alfa2b va fi recomandat pe o durată > de 48 săptămâni (stopat individualizat, la negativarea ARN HDV)</p> <p>Durata indefinită este aplicabilă doar pentru terapia cu analogii nucleoti(zi)dici la pacienții cu HBV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu AgHBe pozitiv, care nu dezvoltă seroconversia în anticorpi anti-HBe • Bolnavii cu AgHBe negativ • Pacienții cu ciroză, indiferent de statutul AgHBe și de seroconversia în anti-HBe în timpul tratamentului 	Se recomandă în cazul relaps-ului, în cazul semnelor de reactivare (pozitivarea AgHBs sau AgHBe, creșterea ALT sau detectarea ADN VHB).

Tabelul 14. Tipuri de răspuns în timpul terapiei cu analogi nucleozidici/nucleotidici.

Tip de răspuns	Definiție
Lipsa de răspuns	Lipsa scăderii cu cel puțin 1 log ₁₀ după 12 săpt. de terapie a viremiei Lipsa scăderii cu cel puțin 2 log ₁₀ după 24 săpt. de terapie a viremiei
Răspuns virusologic	Viremie nedetectabilă după 48 săpt. de terapie
Răspuns parțial	Scăderea cu mai mult de 2 log ₁₀ a viremiei VHB fără obținerea nedetectabilității la 24 de săptămâni de terapie
Spargere (Breakthrough) virusologică	creșterea cu mai mult de 1 log ₁₀ a viremiei HBV față de nadir

Caseta 21. Tratamentul eșecului terapeutic (răspunsul virusologic parțial, non-responderii sau spargerea terapeutică)**Recomandări:**

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

Caseta 22. Tratamentul pacienților cu hepatită cronică B coinfectați cu VHC

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

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

Caseta 23. Tratamentul hepatitei cronice virale B în sarcină

- În cazul pacientelor de vârstă fertilă, înainte de inițierea terapiei HBV, trebuie discutată planificarea familiei. Pacienta trebuie informată despre siguranța tratamentului într-o posibilă sarcină (A1).
- (PEG-)INF este contraindicat în sarcină (A1).
- Lamivudina, adefovirusul și entecavirusul sunt clasificate de FDA ca medicamente în timpul sarcinii de categoria C, iar telbivudina și tenofovirusul – în categoria B.
- Siguranța entecavirusului în sarcină nu este cunoscută.
- **Tenofovirusul trebuie considerat de primă intenție**, pentru că are un profil mai bun de rezistență și mai multe date de siguranță la paciente însărcinate HBV-pozitive (B1).
- La o pacientă de vârstă fertilă, fără fibroză avansată, care planifică o sarcină în viitorul apropiat, este prudent să fie amânată terapia, până când copilul se naște (C1).
- La o pacientă de vârstă fertilă, cu fibroză avansată sau ciroză, care acceptă o "sarcină planificată" în viitor, (PEG-)INF poate fi încercat, deoarece tratamentul are o durată finită (C1).
- Pe parcursul terapiei cu (PEG-)INF, este necesară o contracepție eficientă. Dacă tratamentul cu (PEG-)INF nu este posibil sau a eșuat, terapia cu AN trebuie inițiată și menținută chiar și în timpul unei sarcini viitoare (C1). Tenofovirusul este cea mai rezonabilă alegere pentru aceste paciente (B1).
- Dacă o pacientă rămâne însărcinată neașteptat în timpul terapiei anti-HBV, indicațiile de tratament trebuie reevaluate (C1). Aceleași indicații se aplică și pacientelor care sunt diagnosticate cu HCV B în timpul sarcinii (C1).
- Pacientele cu fibroză avansată sau ciroză au indicație absolută de continuare a tratamentului, dar medicamentul trebuie reconsiderat (C1). (PEG-)INF trebuie oprit, iar pacientele vor continua un AN, iar AN de categoria C a FDA, mai ales adefovirusul și entecavirusul, trebuie schimbate cu un AN de categoria B (C1).
- Prevenirea transmiterii perinatale a HBV, care se consideră că are loc, mai ales, la naștere, este bazată, de obicei, pe o combinație de imunizare activă și pasivă cu imunoglobulina anti-hepatita B (HBIG) și vaccinarea VHB. Totuși, această strategie poate fi ineficientă la o proporție de nou-născuți de la mame cu viremie înaltă (ADN HBV seric > 10⁶⁻⁷ IU/ml) și frecvent HBsAg-pozitive, care prezintă un risc > 10% de transmitere verticală, în ciuda profilaxiei cu IgHB și a vaccinării. Mamele cu aceste concentrații de ADN HBV trebuie informate că utilizarea unui AN pentru a reduce viremia poate crește eficacitatea HBIG și a vaccinării (B1).
- Telbivudina (FDA: B), lamivudina (FDA: C) și tenofovirusul (ca agent potent din categoria B a FDA) pot fi folosite pentru prevenirea transmiterii perinatale și intrauterine a HBV, în ultimul trimestru de sarcină, la paciente HBsAg-pozitive cu nivel înalt de viremie (AND HBV seric > 10⁶⁻⁷ IU/ml) (B1). Dacă AN este administrat numai pentru prevenirea transmiterii perinatale, tratamentul

poate fi întrerupt în timpul primelor 3 luni după naștere (C1).

- AgHBs poate fi detectat în laptele matern, dar alăptarea nu poate fi contraindicată pentru mamele HBsAg pozitive. Tenofovirul este detectabil în lapte, dar biodisponibilitatea orală este redusă, deci sugarii sunt expuși la concentrații mici.

Caseta 24. Pacienții la dializă și transplant renal

- ✓ VHB este răspândită la persoanele cu boală renală în stadiu terminal, inclusiv la recepienți de transplant renal, care ar trebui să fie testate pentru infecția cu VHB, și persoane VHB-seronegative – vaccinate.
- ✓ Analogii recomandabili: lamivudină, tenofovir și entecavir necesită ajustarea dozajului și ar trebui să fie utilizate cu precauție la persoanele cu insuficiență renală sau la pacienții cu transplant renal. Funcția renală trebuie să fie monitorizată în timpul tratamentului antiviral.
- ✓ Deteriorare neașteptată a funcției renale în timpul tratamentului antiviral poate necesita o schimbare de tratament sau ajustare suplimentară a dozei.
- ✓ Terapia cu IFN nu este recomandată la pacienții cu transplant renal din cauza riscului de reject.
- ✓ Toate persoanele HBsAg pozitive planificate la transplant renal au nevoie în tratament profilactic antiviral cu NU-ci pentru prevenirea reactivării VHB.

Tablelul 15. Monitorizarea tratamentului antiviral la pacienții cu hepatită cronică și ciroză hepatică compensată virală B cu sau fără HDV

	La inițierea terapiei AV	În timpul terapiei AV	După terapia AV
Hemograma, trombocitele, ALT, AST, albumina, uree, creatinina	obligator	la săptămâna 1, 2 și 4, apoi la fiecare 4-8 săptămâni (în cazul terapiei interferonoterapiei) odată la 3 luni (în terapia cu analogii nucleoti(z)i)lici	la fiecare 3 luni timp de 1 an, apoi o dată pe an (după interferonoterapie) de 2 ori per an (după terapia cu analogi)
HBs Ag cantitativ, AgHBe, anti-HBe, ADN VHB cantitativ, (la necesitate, și ARN VHD cantitativ) APRI (la nivel medic de familie) Fibromax la nivel medic specialist	recomandabil, obligator, obligator, obligator	- la 12 săpt. (pacienții la PEG IFN), - scăderea titrului AgHBs cu 10 UI/ml între 12-24 săptâm. – factori pozitivi de pronostic la fiecare 6 luni ADN VHB cantitativ – reducerea ADN VHB cu 2 log ₁₀ între a 5-a și a 32-a săptămână	La fiecare 6 luni timp de un an Un nivel <100 UI / ml timp de șase luni consecutive ar putea fi un marker al unui răspuns susținut după finisarea tratamentului. la fiecare 3 luni timp de 1 an, apoi o dată la 6 luni ADN VHB (cu/fără ARN VHD) se va testa la finalul terapiei, peste 24, 48 săptămâni după sistarea terapiei antivirale, apoi în cazul apariției semnelor de reactivare virală) APRI – la finele terapiei, peste 1 an după finisarea terapiei Fibromax – la finele terapiei, și după necesitate
Evaluarea funcției renale, prin măsurarea creatininei serice și estimarea ratei filtrației glomerulare (eGFR)*, clearance-ul creatininei (CrCl)	obligator pentru pacienții sub tratament cu analogii nucleozidici, în special tenofovir, entecavir	Pentru pacienții cu risc înalt de disfuncție renală, se va efectua analiza generală a urinei (aprecierea proteinuriei, hematuriei), creatinina serică, rata filtrației glomerulare individualizat (în funcție de rezultatele obținute) Pentru pacienții fără risc de toxicitate renală – analiza generală de urină, rata filtrației glomerulare se va efectua odată-n an. La nivelulul CrCl < 50 mL/min terapia se va stopa!	La sfârșitul terapiei cu analogi nucleozidici se va recomanda analiza de urină, rata filtrației glomerulare, creatinina serica

Nota: *eGFR = (140 - age) x (wt in kg) x 0.85 / (72 x Cr in mg%)

C.2.4.7. Supravegherea pacienților

Tabelul 14. Supravegherea pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B cu sau fără VHD de către medicul de familie

Intervenții și proceduri de diagnostic	Indicații	Frecvența
Obligatorii		
Control la medicul de familie	La toți bolnavii cu hepatită cronică și ciroză hepatică compensată virală B cu sau fără Delta	2 ori/an
Hemoleucogramă, trombocite		
ALT, AST, bilirubină, albumină, protrombină, INR		O dată/an
HbsAg, HBeAg, anti-HBe,		O dată/an
Alfa-fetoproteină		2 ori/an
USG organelor abdominale		O dată/an
ECG		
Recomandabil		
AgHBs cantitativ, anti-Cor total, anti-HDV, anti-HCV	Concretizarea diagnozei	O dată/an
<ul style="list-style-type: none"> • Colesterol, uree, glucoză serică • Fosfatază alcalină, GGTP • Analiza urinei generale 	Precizarea funcției hepatice, diagnosticarea complicațiilor	O dată/an
FEGDS sau R-scopia esofagului și stomacului	Screeningul complicațiilor și depistarea patologiei concomitente	O dată/an

Tabelul 15. Supravegherea pacienților cu hepatită cronică/ciroză hepatică virală B cu sau fără Delta de către medicul-specialist

Intervenții și proceduri de diagnostic	Indicații	Frecvența
Obligatorii		
Control la gastroenterolog, hepatolog/infecționist	Evidența evoluției bolii hepatice, progresării activității și fibrozei hepatice	2 ori/an
Hemoleucogramă, trombocite	Evaluarea gradului de activitate și screeningul complicațiilor	2 ori/an
ALT, AST, bilirubină, protrombină, INR, albumină, GGTP, fosfatază alcalină, colesterol, trigliceride, glucoză		2 ori/an
ADN VHB, test cantitativ ARN VHD, test cantitativ	Ghidarea tratamentului antiviral, aprecierea răspunsului viral în finalul tratamentului și „răspunsul virusologic susținut”.	La 24 săptămâni de la inițierea tratamentului antiviral, la finalul tratamentului și peste 24 săptămâni după sistarea tratamentului antiviral
Anti-HCV	Depistarea la timp a altor infecții hepatice	La suspjecție clinică
α-fetoproteina	Screeningul cancerului hepatic primar	O dată/an
USG organelor abdominale + Doppler Duplex color a sistemului portal	Evaluarea evoluției bolii	O dată/an
Fibromax/puncția hepatică ghidată ecografic	Evaluarea activității neuroinflamatorie și fibrozei hepatice	O dată în an și/sau la inițiere TAV
FEGDS sau R-scopia esofagului și a stomacului	Screeningul complicațiilor și depistarea patologiei concomitente	O dată/an
ECG, microradiografia cutiei toracice		O dată/an
Recomandabil		
<ul style="list-style-type: none"> • Autoanticorpi: ANA, AMA, anti-SMA, anti-LKM, antitireoglobulină • Crioglobuline 	Determinarea manifestărilor autoimune și extrahepatice	O dată/an

IgA, IgM, IgG, CIC CD4, CD8	Aprecierea statusului imun umoral și celui celular	
--------------------------------	---	--

C.2.6. Complicațiile (subiectul protocoalelor separate)

<p>Caseta 25. Complicațiile hepatitei cronice și cirozei hepatice virale B cu sau fără Delta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciroza hepatică decompensată, cu complicații (hipertensiunea portală cu manifestările sale, gastropatia portală, hemoragia digestivă superioară, peritonita bacteriană spontană, sindromul hepatorenal, sindromul hepatopulmonar, sindrom hepatocardial, hipersplenism, etc) • Carcinom hepatocelular
--

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

D.1. Instituțiile de asistență medicală primară	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistentă medicală de familie • laborant
	<p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • acces pentru USG abdominală, • acces pentru FGDS, • laborator clinic și biochimic standard pentru determinarea: analizei generale a sângelui, trombocite, analiza generală a urinei, glucoza, colesterolul, timpul de protrombină, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST; • acces pentru analize virusologice: AgHBs, anti-HBc, anti-VHC, anti-VHD (la prezența AgHBs).
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatoprotectoare: silimarină, ademetionină, acid ursodeoxicolic, fosfolipide esențiale, etc. • Aminoacizi (<i>per os</i>): aspartat de arginină • Diuretici (<i>per os</i>): furosemid, torasemid, verospiron • Betablocatori: propranolol
D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic-gastroenterolog certificat, • medic-infecționist certificat, • medic-chirurg/gastrochirurg, • medic-specialist în diagnostic funcțional, • radiolog, • medic-laborant clinic, • medic-laborant biochimic, • medic-laborant imunolog, • asistente medicale
	<p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • aparat pentru USG abdominală, • fibrogastroduodenoscop, • cabinet radiologic, • laborator clinic și biochimic pentru determinarea: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoza, timpul de protrombină, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, proteina totală și fracțiile ei, albumina, K, Na, Fe seric, transferina, ureea, creatinina, fibrinogenul, lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide, α-fetoproteina; • laborator imunologic: pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; a markerilor bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM, etc.; • acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler Duplex Color, TC, RMN, ADN VHB, ARN VHD prin PCR.
	<p>Medicamente:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatoprotectoare: silimarina, ademetionina, acid ursodezoxicolic, fosfolipide esențiale, Pacovirină, BioR etc. • Aminoacizi (<i>per os</i>): aspartat de arginină
<p>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de terapie și secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic-internist • medic-specialist în diagnostic funcțional • medic-specialist în ultrasonografie și endoscopie • medic-imagist • asistente medicale • acces la consultații calificate: gastrolog/hepatolog, infecționist, neurolog, nefrolog, endocrinolog, cardiolog, chirurg/gastrochirurg <p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • aparat pentru USG abdominală Doppler Duplex Color, • fibrogastroduodenoscop, • cabinet radiologic, • laborator clinic și biochimic pentru determinarea: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoza, timpul de protrombină, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, proteina totală și fracțiile ei, albumina, K, Na, Fe seric, transferina, ureea, creatinina, fibrinogenul, lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide, α-fetoproteina; • laborator imunologic: pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; a markerilor bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM, etc.; • acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler Duplex Color, TC, RMN, scintigrafia hepatosplenică, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD prin PCR. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enumerate pentru tratament la nivel de instituții consultative și de diagnostic preponderent pentru introducere parenterală • Hepatoprotectoare parenterale: fosfolipidele esențiale, Bior, Pacovirin • Aminoacizi: arginina, aminoplasma Hepa 10%, hepasol, plasma nativă, albumina, soluții de electoliți (K, Na) • diuretice (furosemid, torasemid, verospiron) • corector microcirculației: pentoxifilina
<p>D.4. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de gastrologie/hepatologie ale spitalelor municipale și republicane; Spitalul Clinic de Boli Contagioase „Toma Ciorbă”, IMSP Spitalul Clinic Republican, Spitalul Clinic Municipal "Sfântă Treime"</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic-gastrolog/hepatolog • medic-specialist în diagnostic funcțional • medic-specialist în ultrasonografie și endoscopie • medic-imagist • asistente medicale • acces la consultații calificate: neurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg/gastrochirurg <p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar, • aparat pentru USG abdominală Doppler Duplex Color, • fibrogastroduodenoscop, • cabinet radiologic, • laborator clinic și biochimic pentru determinarea: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoza, timpul de protrombină, INR, bilirubina și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină, proteina totală și fracțiile ei, albumina, K, Na, Fe seric, transferina, ureea, creatinina, fibrinogenul, lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide, α-fetoproteina, Ca, Cu, ceruloplasmin; • laborator imunologic: pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D; a markerilor bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM, etc.; • laborator virusologic (determinarea cantitativă a ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD și virusurilor hepatotropi) • laborator bacteriologic • laborator de urgență • endoscopie cu ligaturarea sau sclerozarea varicelor esofagiene;

	<ul style="list-style-type: none"> • laparoscopie • puncția-biopsia hepatică ghidată ecoscopic • colangiografie endoscopică retrogradă • angiografie • tomografie spiralată, RMN
	<p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • enumerate pentru tratament la nivel de instituții consultative și de diagnostic preponderent pentru introducere parenterală • antivirale: interferonii recombinanți alfa2a, interferonii pegilați alfa2a și alfa2b, tenofovir, entecavir, telbivudină, lamivudină • hepatoprotectoare parenterale: fosfolipidele esențiale, Bior, Pacovirin • aminoacizi: arginina, aminoplasma Hepa 10%, hepasol, plasma nativă, albumina, soluții de electoliți (K, Na) • diuretice (furosemid, torasemid, verospirom) • corector microcirculației: pentoxifilina

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

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

		parcursul unui an	ultimului an x 100	
		3.2. Proporția pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B, Delta fără complicații, examinați și tratați conform recomandărilor protocolului în staționar pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B, Delta fără complicații, examinați și tratați conform recomandărilor protocolului în staționar pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B, Delta fără complicații, care au primit tratament în staționar pe parcursul ultimului an
4.	A reduce ponderea complicațiilor la pacienții cu infecție cronică cu VHB, VHD	4.1. Proporția pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B, Delta supravegheați de către medicul de familie conform recomandărilor „PCN hepatită cronică și ciroză hepatică virală B, Delta la adult” pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B, Delta supravegheați de către medicul de familie conform recomandărilor „PCN hepatită cronică și ciroză hepatică virală B, Delta la adult” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total al pacienților cu diagnosticul de hepatită cronică și ciroză hepatică virală B, Delta care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		4.2. Proporția pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B, Delta care au dezvoltat complicații pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B, Delta care au dezvoltat complicații pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total al pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală B, Delta care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an

ANEXE

Anexa 1. Principiile alimentației raționale

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

Anexa 2. Ghidul pacientului cu HCV B și Delta

GHIDUL PACIENTULUI CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ B, D

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

Rețineți funcțiile ficatului:

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

Ce este hepatita cronică?

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

Cauzele hepatitei cronice

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

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

Ce este hepatita cronică virală B?

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

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

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

Care sunt semnele hepatitei cronice?

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

Ce plângeri poate avea un bolnav cu hepatită cronică?

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

Complicațiile hepatitei cronice virale B sunt:

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

Care sunt măsurile de prevenire a hepatitei cronice virale B?

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

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

Măsuri pentru încetinirea progresării hepatitei cronice:

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

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

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

Concluzii

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

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

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

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

Ciroza hepatică virală B prezintă stadiul evolutiv de HC virală de etiologie VHB, are trei stadii de progresare A, B, C cu diferite complicații posibile care necesită tratamentul medicamentos individual și supravegherea medicului de familie și specialistului gastroenterolog/hepatolog/infecționist după caz.

Bibliografie

1. Andersson KL, Chung RT. Monitoring during and after antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology*. 2009; 49 (5 Suppl):S166–S173.
2. Brunetto MR, Oliveri F, Colombatto P, Moriconi F, Ciccorossi P, Coco B, et al. Hepatitis B surface antigen serum levels help to distinguish active from inactive hepatitis B virus genotype D carriers. *Gastroenterology*. 2010; 139(2):483–90.
3. Ceylan B, Yardimci C, Fincanci M, Eren G, Tozalgan U, Muderrisoglu C, et al. Comparison of tenofovir and entecavir in patients with chronic HBV infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2013;17:2467-2473
4. Chu CM, Liaw YF. Predictive factors for reactivation of hepatitis B following hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. *Gastroenterology*. 2007; 133(5):1458–65.
5. Do EC, Ghany MG. Hepatitis B virology for clinicians. *Med Clin North Am*. 2010; 14:397–408.
6. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. In: *Journal of Hepatology*, 2012, vol. 57; p. 167–185.
7. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Sub redacția V-T. Dumbrava, Chișinău, 2005, 334 p.
8. Hughes S.A., Wedemeyer H., Harrison P.M. Hepatitis delta virus. In: *Lancet*, 2011; nr. 378, p. 73–85.
9. Lulianna Lupașco. Hepatitele cronice și alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului (screening-ul profilactic, frecvența factorii de risc, diagnosticul clinico-paraclinic și statutul hormonal, tratamentul). Chișinău, 2014. 328 p.
10. Liang J, Tang YF, Wu FS, Deng X. Entecavir versus lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review. *Pharmazie*. 2012; 67(11):883–90.
11. Liu H, Wang X, Wan G, Yang Z, Zeng H. Telbivudine versus entecavir for nucleos(t)ide-naive HBeAg-positive chronic hepatitis B: a meta-analysis. *Am J Med Sci*. 2014; 347(2):131–8.
12. Medicina internă. Volumul II. Gastroenterologie, hepatologie, reumatologie. Sub red. C. Babiuc, V. Dumbrava, Chișinău, 2007.
13. Norah A. Terrault, Natalie H. Bzowej, Kyong-Mi Chang et al. AASLD Guidelines for Treatment for Chronic hepatitis B. Practice Guideline, *Hepatology J.*, august 2015, 1-23
14. Saller Reinhard, Meier Remy, Brignoli Reto. The Use of Silymarin in the Treatment of Liver Diseases. In: *Drugs*, 2001, nr. 61(14), p. 2035-2063.
15. Spânu C., Iarvoi P., Holban T. Hepatita virală B. Chișinău, 2008, p. 67-75.
16. Koklu S, Tuna Y, Gulsen MT, Demir M, K et al. Long-term efficacy and safety of lamivudine, entecavir, and tenofovir for treatment of hepatitis B virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:88-94
17. V. Prisacari, A. Paraschiv, C. Spînu, T. Holban, și al.. Hepatitele virale parenterale și cirozele hepatice – epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul. Ghid, Chișinău, 2013, 159 pp.
18. WHO Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection, March 2015, ISBN 9789241549059, 134 pp.
19. WongGL, TseYK, WongVW, FungTY, ChoiKK, ChanHL. Long-term safety of oral nucleos(t)ide analogues for patients with chronic hepatitis B— a cohort study of 53,500 subjects. *Hepatology* 2015;62:684-693
20. Абдурахманов Д. Т. Хронический гепатит В и D. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010, 288 с.
21. Гастроэнтерология 2008. Клинические рекомендации. Ред. Ивашкин В.Т., Москва, 2006, 180 с.
22. Гастроэнтерология: национальное руководство. Под ред. Ивашкина В.Т., Лапиной Т.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008, 704 с. ISBN 978-5-9704-0675-5.
23. Планы ведения больных. Под ред: Атькова О. Ю., Андреевой О. В. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007, с. 238-272.



**MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA**



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛDOVA**

HEPATITA CRONICĂ ȘI CIROZA HEPATICĂ DE ETIOLOGIE VIRALĂ C LA ADULT

PROTOCOL CLINIC NAȚIONAL

Aprobat prin ședința Consiliului de Experti ai Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din 28.12.2015, proces-verbal nr. X
Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. XXX din 13.08.2012 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Hepatita cronică virală C și ciroza hepatică de etiologie virală C la adult”

Elaborat de colectivul de autori:

Dumbrava Vlada-Tatiana	Profesor universitar, doctor habilitat, Om Emerit, Șef Disciplină gastroenterologie, Departamentul Medicină internă	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Lupașco Iuliana	Conferențiar cercetător, d. ș. m., Șef Laborator gastroenterologie	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Tofan-Scutaru Liudmila	Conferențiar universitar, d. ș. m., Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină internă	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Țurcanu Adela	Conferențiar universitar, d. ș. m., Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină internă	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Holban Tiberiu	Profesor universitar, d. h. ș. m., șef catedră de Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Spînu Constantin tel.: 729-714	Vicedirector în cercetare și inovare la Centrul Național de Sănătate Publică. Profesor universitar, d. h. ș. m.	Centrul Național de Sănătate Publică

Recenzenți oficiali:

Bivol Grigore
Ghicavii Victor
Gudumac Valentin
Zatușevschi Ivan
Osoianu Iurie
Bolocan Maria

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Compania Națională de Asigurări în Medicină
Consiliul Național de Acreditare și Evaluare

CUPRINS

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	5
PREFAȚĂ	6
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	7
A.1. Diagnosticul:	7
A1.1 Hepatita cronică virală de etiologie HCV la adult	7
A1.2.Ciroza hepatică de etiologie HCV la adult	7
A1.3 Exemple de diagnostic clinic	7
A.2. Codul bolii (CIM 10/K 74.6)	7
A.3. Utilizatori	7
A.4. Scopurile protocolului	7
A.5. Data elaborării protocolului	7
A.5.1 Data precedentei revizui	7
A.6. Data actualei revizui	7
A.5. Data următoarei revizui	7
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor care au participat la elaborarea protocolului	8
A.8. Definiții folosite în document	9
A.9. Informație epidemiologică	8
B. PARTEA GENERALĂ	9
B.1. Nivel de asistență medicală primară	9
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu	11
B.3. Nivel de asistență medicală specializată spitalicească	13
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	15
C.1.1. Protocol terapeutic recomandat pacienților cu infecția cronică cu VHC, toate genotipurile, aplicabil pentru tratamentul cu pacienților naivi și tratați anterior cu hepatite cronice virale C și ciroze hepatice virale C compensate și decompensate	16
C.1.2. Protocol terapeutic recomandat al pacientului cu infecția cronică cu VHC, genotipurile 1, 4, 5, 6, aplicabil pentru tratamentul pacienților naivi și tratați anterior cu hepatite cronice virale C și ciroze hepatice virale C compensate și decompensate.	16
C.1.3. Protocol terapeutic recomandat al pacientului cu infecția cronică cu VHC, genotipurile 1a, 1b, 4, aplicabil pentru tratamentul pacienților naivi și tratați anterior cu hepatite cronice virale C și ciroze hepatice virale C compensate Child Pugh A, opțiunea 1	17
C.1.4. Protocol terapeutic recomandat al pacientului cu infecția cronică cu VHC, genotipurile 1a, 1b, 4, aplicabil pentru tratamentul pacienților naivi și tratați anterior cu hepatite cronice virale C și ciroze hepatice virale C compensate Child Pugh A, opțiunea 2	17
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	18
C.2.1. Clasificarea HC și CH de etiologie HCV	18
C.2.2. Factori de risc	18
C.2.3. Screeningul HCV C	19
C.2.4. Conduita pacientului cu HCV C	20
C.2.4.1. Anamneză	21
C.2.4.2. Examen clinic	22
C.2.4.3. Investigații paraclinice	22
C.2.4.3.1. Scheme de investigații paraclinice	22

C.2.4.3.2. Descrierea metodelor și a tehnicilor	24
C.2.4.3.2.1. Evaluarea fazei infecției virale C	24
C.2.4.3.2.2. Evaluarea severității bolii hepatice	25
C.2.4.3.2.3. Metode instrumentale în diagnosticul HCV C	25
C.2.4.4. Diagnostic diferențial	26
C.2.4.5. Criterii de spitalizare	27
C.2.4.6. Tratamentul HCV C	27
C.2.4.6.1. Modificarea comportamentului	27
C.2.4.6.2. Tratamentul specific medicamentos antiviral al pacienților cu HC și CH de etiologie HCV	27
C.2.4.6.3. Principiile de tratament a pacienților cu HC și CH de etiologie HCV	27
C.2.4.6.3.1. Principii de tratament medicamentos a pacienților cu HC și CH de etiologie HCV	30
C.2.4.6.3.2. Scheme terapeutice de tratament antiviral a infecției cu VHC, genotip 1 – cu utilizarea PEG IFN	31
C.2.4.6.3.3. Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției VHC genotip 1 cu utilizarea schemelor IFN-free	32
C.2.4.6.3.4. Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției cu VHC, genotip 2	34
C.2.4.6.3.5. Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției cu VHC, genotip 2	35
C.2.4.6.3.6. Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției cu VHC, genotip 4	36
C.2.4.6.4.7. Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției cu VHC, genotip 5 și 6	38
C.2.4.6.4.8. Monitorizarea pacienților pe parcursul tratamentului antiviral	38
C.2.4.6.4.9. Tratamentul pacienților cu boala hepatică severă	39
C.2.4.6.4.10. Tratamentul pacienților din grupuri speciale	42
C.2.4.6.4.11. Tatamentul pacienților cu comorbidități	42
C.2.4.6.4.12. Interacțiunile medicamentoase dintre preparatele cu acțiune directă în tratamentul HCV cu alte preparate medicamentoase	43
C.2.5. Supravegherea pacienților cu HC și CH de etiologie HCV	49
C.2.6. Complicații HC și CH de etiologie HCV (subiectul protocoalelor separate)	50
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	51
D.1. Instituții de asistență medicală primară	51
D.2. Instituții/secții de asistență medicală specializată de ambulatoriu	51
D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de terapie și secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale	51
D.4. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de gastrologie/hepatologie ale spitalelor municipale și republicane; IMSP Spitalul Clinic Republican, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”	52
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	52
ANEXE	54
Anexa 1. <i>Principiile alimentației raționale</i>	54
Anexa 2. <i>Ghidul pacientului cu HCV C</i>	55
BIBLIOGRAFIE	56

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AASLD	Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (<i>American Association for the Study of the Liver Diseases</i>)
Ac	anticorpi
ADN	acid dezoxiribonucleic
ALT	alaninaminotransferază
AMA	anticorpi antimitocondriali (<i>antimitochondrial antibodies</i>)
ANA	anticorpi antinucleari (<i>antinuclear antibodies</i>)
anti-HBc	anticorpi către antigenul <i>cor</i> al VHB
anti-HBc IgM	anticorpi către antigenul <i>cor</i> al VHB, clasa imunoglobulină M
anti-HBe	anticorpi către antigenul <i>e</i> al VHB
anti-HBs	anticorpi către antigenul <i>s</i> al VHB
anti-VHC	anticorpi către virusul hepatic C
anti-VHC IgM	anticorpi către virusul hepatic C, clasa imunoglobulinei M
anti-VHD	anticorpi către virusul hepatic D
anti-VHD IgM	anticorpi către virusul hepatic D, clasa imunoglobulinei M
anti-LKM	anticorpi antimicrozomali ficat/rinichi (<i>antibodies to liver/kidney microsome</i>)
anti-VHS 1,2 Ig G sau Ig M	anticorpi către virusul <i>herpes simplex</i> , tipurile 1, 2, clasa imunoglobulina G sau M
anti-VCM Ig G sau Ig M	anticorpi către virusul citomegalic, clasa imunoglobulina G sau M
ARN	acid ribonucleic
AST	aspartataminotransferază
CH	ciroză hepatică
ECG	electrocardiogramă
EIA	analiză imunoenzimatică (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
FA	fosfatază alcalină
FEGDS	fibroesofagogastroduodenoscopie
GGTP	gamaglutamiltranspeptidază
AgHBc	antigenul <i>cor (c)</i> al virusului hepatic B
AgHBe	antigenul <i>e</i> al virusului hepatic B (<i>hepatitis B e antigen</i>)
AgHBs	antigenul superficial (<i>s</i>) al virusului hepatic B (<i>hepatitis B s antigen</i>)
VHC	virusul hepatic C
VHB	virusul hepatic B
HCV B	hepatită cronică virală B
HCV C	hepatită cronică virală C
HC	hepatită cronică
Anti CMV	anticorpi anticitomegalovirus
Anti-HSV 1,2	anticorpi anti-Herpes virus tipurile 1, 2
HCC	carcinom hepatocelular (<i>hepatocellular carcinoma</i>)
HDLC	colesterolul lipoproteinelor cu densitate înaltă (<i>high density lipoproteins cholesterol</i>)
VHD	virusul hepatic D
IFN	interferon
IgA	imunoglobulina A
IgM	imunoglobulina M
IgG	imunoglobulina G
LDLC	colesterolul lipoproteinelor cu densitate joasă (<i>low density lipoprotein cholesterol</i>)
PEG	pegilat
PCR	reacție de polimerizare în lanț (<i>polymerase chain reaction</i>)

RIBA	analiză prin imunoblot recombinant (<i>recombinant immunoblot assay</i>)
SLA	anticorpi antiantigen solubil hepatic (<i>soluble liver antigen</i>)
SMA	anticorpi antifibră musculară netedă (<i>smooth muscle antibodies</i>)
TC	tomografie computerizată
USG	Ultrasonografie
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos
DZ	diabet zaharat
CT	tomografie computerizată
BPCO	boală pulmonară cronică obstructivă
PBH	biopsie hepatică prin puncție
Ac anti-r-TSH	anticorpi antireceptor pentru hormonul tireostimulator
RVR	răspuns virusologic rapid
EVR	răspuns virusologic timpuriu
DVR	răspuns virusologic lent
NR	nonresponder
PR	răspuns virusologic parțial
EOT	răspuns viral la sfârșitul tratamentului
SVR	răspuns viral susținut
EPO	eritropoetină recombinată
HCC	carcinom hepatocelular (<i>hepatocellular carcinoma</i>)
RMN	rezonanță magnetică nucleară
INR	International Normalized Ratio

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății (MS) al Republicii Moldova, constituit din specialiștii Clinicii Medicale nr. 4 – disciplina Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, ai Laboratorului de Gastroenterologie în colaborare cu Catedra Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și Centrul de Sănătate Publică în cadrul realizării Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2012-2016 aprobat prin Hotărârea Guvernului Republicii Moldova № 90 din 12.02.2012.

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

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnostic:

1. Hepatită cronică virală C la adult

- **Activitatea:** minimă, moderată, maximală
- **Genotipul virusului hepatic:** 1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6
- **Faza infecției:** activă, neactivă
- **Gradul fibrozei:** F0, F1, F2, F3
- **Cu sau fără manifestări extrahepatice** (reumatologice, autoimune, renale, hematologice, pulmonare etc.)
- **Complicații:** fără complicații sau cu complicații

2. Ciroză hepatică virală C la adult

- **Activitatea:** minimă, moderată, maximală
- **Genotipul virusului hepatic:** 1a, 1b, 2, 3, 4, 5, 6
- **Faza infecției:** activă, neactivă
- **Gradul fibrozei:** F4
- **Stadializarea bolii:** Scorul Child-Pugh: A, B, C
- **Cu sau fără manifestări extrahepatice** (reumatologice, autoimune, renale, hematologice, pulmonare etc.)
- **Complicații:** fără complicații sau cu complicații

Exemple de diagnostic clinic:

- Hepatită cronică virală C, faza neactivă, genotip 1b, activitate minimă, fibroza F1.
- Hepatită cronică virală C, faza de reactivare a infecției, genotip 1b, activitate înaltă, fibroza F3, cu crioglobulinemie secundară.
- Ciroză hepatică de etiologie virală C, genotip 3, faza activă, evoluție progresivă, fibroza F4, stadiul Child-Pugh B (8 puncte).

A.2. Codul bolii (CIM 10):

B 18.2 Hepatită cronică virală C

K 74.6 Ciroză hepatică de etiologie virală C, faza activă evoluție progresivă, stadiul *Child-Pugh*: A (5 puncte)

A.3. Utilizatorii:

- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistente medicale de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie);
- instituțiile/secțiile consultative (medici: gastroenterolog, hepatolog, infecționist, internist);
- asociațiile medicale teritoriale (medic de familie, gastroenterolog, hepatolog, infecționist);
- secțiile de boli interne ale spitalelor raionale, municipale și republicane (interniști);
- secțiile de gastroenterologie și hepatologie ale spitalelor raionale, municipale și republicane (gastroenterologi, hepatologi);
- secțiile de boli infecțioase ale spitalelor raionale și municipale, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă” (infecționiști/hepatologi).

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

A.4. Scopurile protocolului:

1. A facilita depistarea pacienților cu infecția cronică cu VHC printre persoanele din grupul de risc.
2. A spori măsurile profilactice în domeniul de prevenire a progresiei hepatitei virale C.
3. A spori calitatea examinării și a tratamentului pacienților cu HCV C.
4. A reduce ponderea complicațiilor la pacienții cu HCV C.

A.5. Data elaborării protocolului: august 2008

Data precedentei revizuirii: iunie 2012

A.6. Data actualei revizuirii: decembrie 2015

Data următoarei revizuirii: iunie 2017

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

Elaborat de colectivul de autori:

Dumbrava Vlada-Tatiana	Profesor universitar, doctor habilitat, Om Emerit, Șef Disciplină gastroenterologie, Departamentul Medicină internă	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Lupașco Iuliana	Conferențiar cercetător, d. ș. m., Șef Laborator gastroenterologie	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Tofan-Scutaru Liudmila tel.: 068288336	Conferențiar universitar, d. ș. m., Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină internă	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Țurcanu Adela	Conferențiar universitar, d. ș. m., Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină internă	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Holban Tiberiu	Profesor universitar, d. h. ș. m., șef catedră de Boli infecțioase, tropicale și parazitologie medicală	IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Spînu Constantin tel.: 022 729-714	Vicedirector în cercetare și inovare la Centrul Național de Sănătate Publică. Profesor universitar, d. h. ș. m.	Centrul Național de Sănătate Publică

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

Denumirea instituției	Persoana responsabilă	Semnătura
Disciplina de Gastroenterologie, Departamentul de Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”	Șef Disciplina de Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”	

Asociația Medicală de Gastroenterologie și Hepatologie din RM "HEPATEG"	Președintele Asociației "HEPATEG"	
Asociația Medicilor de Familie din RM	Președintele Asociației	
Comisia științifico-metodică de profil „Medicină Internă”	Președintele CȘM	
Agenția Medicamentului	Directorul Agenția Medicamentului	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	Președintele Consiliului de experți al MS	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	Președintele CNE în Sănătatea	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	Directorul CNAS	

A.8. Definițiile folosite în document

Hepatita cronică virală C: afecțiune inflamatorie a ficatului, cauzată de virusul hepatitei C, care persistă mai mult de 6 luni, se însoțește de modificări biochimice și histologice și poate determina complicații severe, precum ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular (HCC).

Hepatita cronică virală C, cu activitatea minimală, genotip 1, subtip b, cu viremie joasă: ARN VHC < 400000 UI/ml., fibroza F1
Hepatita cronică virală C, cu activitatea înaltă, genotip 3, cu viremie înaltă: ARN VHC > 400000 UI/ml, fibroza F2

Ciroză hepatică de etiologie virală C, reactivare, viremie ARN – 200000 UI/ml, genotip 4, faza activă, evoluție progresivă, stadiul Child-Pugh B (9 puncte, fibroza F4)

A.9. Informație epidemiologică

La nivel global, circa 170 milioane de persoane, aproximativ 3% din populația mondială sunt infectate cu virusul hepatitei C, iar 3-4 milioane reprezintă cazurile noi înregistrate anual în lume. Incidența infecției simptomatice noi cu virusul hepatitei C a fost estimată la 1-3 cazuri la 100.000 persoane anual. În țările din Europa de Vest aproximativ 5 milioane de oameni suferă de infecție cronică cu VHC. În SUA s-a estimat, că aproximativ 3,5 milioane de persoane fac infecție cronică cu virusul hepatitei C, anual, înregistrându-se peste 150.000 cazuri noi. Dacă e să ne referim la concret atunci incidența hepatitei virale C în unele țări din comunitatea europeană conform celor mai recente date constituie: în Austria – 1,10 la 100 mii populație, Belgia – 0,32 la 100 mii populație, Cipru – 3,39 la 100 mii populație, Danemarca – 4,94 la 100 mii populație, Estonia – 5,0 la 100 mii populație, România – 0,30 la 100 mii populație. În Federația Rusă incidența VHC a fost estimată la 2,0 la 100 mii populație.

Sunt cunoscute 6 genotipuri de VHC și mai mult de 50 subtipuri [1, 2, 3, 10, 13, 15, 26]. Genotipul 1 (subtipurile 1a și 1b) are cea mai mare prevalență la nivel mondial, cu o prevalență mai mare de 1b în Europa și de 1a în SUA. În Republica Moldova domină genotipul 1b, tratamentul acestui genotip are eficacitate mai redusă și durează un timp mai îndelungat, spre deosebire de genotipurile 2, 3 [13, 15]. Genotipul 3a este foarte răspândit în Europa la utilizatorii de droguri intravenoase [1, 2, 3, 10, 15]. Aceste persoane se confruntă în prezent cu o incidență în creștere și o prevalență a infecției legate de genotipul 4 al VHC. Genotipul 2 se întâlnește mai frecvent în regiunea mediteraneană, în timp ce genotipurile 5 și 6 sunt depistate mai rar [1, 2, 3, 10, 13, 15].

Datele statisticii oficiale în Republica Moldova pun în evidență și ponderea mare a infecției cu VHC, înregistrându-se o creștere continuă a HC și CH de etiologie VHC. Prevalența HC VHC în perioada 2005-2009 se dublează – de la 106,4 (2005) până la 210,0 (2009); 313,2 (2012); 335,8 (2013); 364,4 (2014) cazuri/100000. Incidența s-a majorat de la 21,6 (2005) până la 31,1 (2009); 36,04 (2012); 34,0 (2013); 37,2 (2014) cazuri/100000 populație. Totodată trebuie de menționat faptul că ce se referă la cazuri de VHC cronică primar depistată în anul 2011 au fost înregistrate 1394, în anul 2012 – 1283, în anul 2013 – 1210 cazuri. Astfel este sesizată o tendință ușoară de diminuare a morbidității prin VHC urmare a realizării Programelor Naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D.

Prevalența CH VHC în aceeași perioadă, de asemenea, crește de la 21,4 (2005) până la 38,7 (2009); 50,1 (2012); 50,4 (2013); 52,8 (2014) cazuri/100000 populație, iar incidența la fel a sporit de la 6,1 (2005) până la 8,1 (2009); 7,1 (2012); 6,3 (2013); 7,4 (2014) cazuri/100000 populație.

Hepatita virală C nu are formă eficace de profilaxie, prezintă o evoluție mai severă (comparativ cu hepatita B), manifestată printr-o rată mai sporită de dezvoltare a cirozei și a carcinomului hepatocelular (risc de trei ori mai mare de dezvoltare a acestor complicații versus VHB) [3, 10, 13, 15] ceea ce necesită includerea screeningului la carcinom hepatic în monitorizarea pacienților cu infecția HCV.

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară		
Descriere (măsuri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară	Profilaxia primară a infecției virale C vizează evitarea factorilor de risc de infectare și informarea privitor la factorii	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Evitarea factorilor de risc pentru infecția cu VHC (C.2.2., casetele 3, 4, C.2.3., caseta 5): ✓ screeningul și testarea sângelui, a produselor de sânge și a organelor

	de progresie a hepatitei cronice [1, 2, 3, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 21, 24, 27].	<ul style="list-style-type: none"> ✓ donatorilor; ✓ introducerea intravenoasă a medicamentelor cu utilaj medical steril; ✓ evitarea tatuajelor și a piercingului fără utilizarea instrumentelor individuale; ✓ excluderea folosirii periutei de dinți, a lamelor de bărbierit sau a altor articole personale, care ar putea avea sânge pe ele; ✓ evitarea contactelor sexuale neprotejate cu parteneri multipli; ✓ efectuarea de către lucrătorii medicali a măsurilor de protecție (folosirea mănușilor sterile, dezinfectarea utilajului medical, etc.). • Informarea populației referitor la modul sănătos de viață: ✓ limitarea consumului de alcool pentru bărbați < 30 ml/zi, pentru femei < 15 ml/zi (recalculat la etanol absolut); persoanelor care au suportat hepatite virale li se recomandă excluderea definitivă a alcoolului. ✓ menținerea masei corporale optime (IMC 18,5 – 24,9 kg/m²); ✓ alimentația rațională (anexa 1); ✓ exercițiile fizice aerobice zilnic, nu mai puțin de 30 de minute; ✓ abandonarea fumatului. • Examinarea grupurilor de risc (C.2.3., tabelul 4), inclusiv, aprecierea Ac anti-VHC la gravide în primele 3 luni de gestație.
I	II	III
1.2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară prevede: <ul style="list-style-type: none"> ✓ suprimarea progresării maladiei; ✓ reducerea riscului de transmitere a maladiei; diagnosticarea și acordarea unui tratament adecvat pacienților cu HCV C [1, 2, 3, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 21, 24, 27]	Obligatoriu: Măsuri de suprimare a progresării maladiei la pacienții cu HCV C (C.2.2., caseta 4, C.2.3., caseta 5): <ul style="list-style-type: none"> ✓ evitarea alcoolului; ✓ evitarea medicamentelor hepatotoxice (fără prescripția medicului); ✓ vaccinarea contra hepatitelor A, B. Reducerea riscului de transmitere a maladiei: <ul style="list-style-type: none"> ✓ evitarea donării de sânge, organe, țesuturi, lichid seminal; ✓ excluderea folosirii periutei de dinți, a lamelor de bărbierit sau a altor articole personale, care ar putea avea sânge pe ele; ✓ informarea partenerilor sexuali despre riscul de transmitere a infecției cu VHC prin contact sexual, folosirea condoamelor.
1.3. Screeningul Introducerea indicatorilor de profilaxie	În 60%-80% din cazuri bolnavii cu HCV C nu prezintă acuze și nu se adresează medicului, ceea ce dictează necesitatea depistării active [1, 2, 3, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 21, 24, 27].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Examinarea pacienților cu acuze și cu simptome de patologie hepatică (C.2.3., tabelele 4, 5, C.2.4.3.2.1., casețele 8, 9): ✓ screening serologic (tabelul 5); ✓ screening biochimic (tabelul 5); ✓ USG abdominală. • Examinarea activă a persoanelor din grupul de risc.
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de hepatită cronică și ciroza hepatică de etiologie HCV	Diagnosticul de HC sau CH de etiologie HCV se confirmă prin anamneză, datele clinice, precum și investigațiile instrumentale și de laborator [3, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 15, 17, 18, 20, 22, 25, 26].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (C.2.4.1., casețele 6, 7). • Examenul clinic (C.2.4.2., caseta 8). • Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate la necesitate (C.2.4.3.1, tabelul 5, C.2.4.3.2.1., caseta 9). • Determinarea markerilor serologici ai infecției cu VHC (C.2.4.3.1, tabelul 9, caseta 10). • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (C.2.4.4., casețele 15, 16). • Aprecierea severității bolii hepatice, gradului de fibroză hepatică a caracterului de evoluție și a prognosticului (C.2.4.3.2.2., caseta 11, tabele 2, 3, 4).
2.2. Luarea deciziei privind consultația specialistului și/sau spitalizarea în staționare de profil	Tratamentul manifestărilor maladiilor asociate, autoimune sau psihoneurologice ameliorează prognosticul bolii [1, 3, 9, 12, 18, 26].	<ul style="list-style-type: none"> • Se recomandă consultația de către specialist a bolnavilor: 1) cu diagnosticul primar stabilit de hepatită cronică; 2) cu HCV C și boli asociate sau manifestări extrahepatice diagnosticate pentru prima dată (boli autoimune, manifestări cutanate, hematologice, vasculare, boli endocrine, etc.); 3) cu o progresare rapidă a bolii;

gastroenterologic/ hepatologic/infecțios, după caz		4) pentru inițierea tratamentului antiviral; 5) pentru expertiza vitalității. • Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (C.2.4.5., caseta 17)
3. Tratamentul HCV C		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului de viață și alimentația rațională diminuează progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [1, 3, 7, 9, 12, 16, 18, 19, 26, 27].	Obligatoriu: • Recomandări privind modificările comportamentului (C.2.4.6.1., caseta 18)
3.2. Tratamentul medicamentos	Tratamentul medicamentos este indicat în scop de: ameliorare a funcției hepatice; diminuare a progresiei procesului patologic în ficat și prevenire a complicațiilor, și diminuarea morbidității și mortalității din cauza HC și CH de etiologie virală C [1, 3, 7, 9, 11, 12, 16, 18, 19, 23, 24, 25, 26, 27].	Obligatorii: • Inițierea, monitoringul și evaluarea tratamentului antiviral, se efectuează de către medicul specialist hepatolog/gastroenterolog sau infecționist sau medic terapeut instruit (conform regulamentului adițional, strict sub controlul specialistului (C.2.4.6.2. caseta 19, C.2.4.6.2.1., tabelul 10, caseta 20). • Tratamentul HC și cirozelor de etiologie virală C (C.2.4.6.3.1., cas. 20-23). • Tratamentul patogenetic, simptomatic al cirozei hepatice și complicațiilor CH (vezi protocoalele respective). • Tratamentul complicațiilor terapiei antivirale, conform recomandărilor specialiștilor. Recomandabil (conform indicațiilor medicului specialist hepatolog/gastroenterolog/infecționist/terapeut cu performanța în deomeniu TAV): Terapia suplimentară cu hepatoprotectorii, antifibrotice, aminoacizi – în unele situații clinice (în cazul pacienților non-eligibili către terapia antivirală, pacienților care au dezvoltat efecte adverse la terapia antivirală sau în prezența unor comorbidități (steatoza hepatică nonalcoolică sau alcoolică, diabet zaharat, afecțiuni colestatice) (C.2.4.6.2.1., tabelul 12)
4. Supravegherea/ monitorizarea	Supravegherea se va efectua în colaborare cu hepatologul/gastroenterologul/infecționist/internist instruit în domeniu TAV [6, 16, 23, 24, 26, 27].	Obligatoriu toți bolnavii cu HC și CH HCV: ✓ 1 dată la 6 luni (C.2.5., tabelul 18) Recomandabil ✓ la necesitate, pentru concretizarea diagnosticului, precizarea funcției hepatice, apariția/confirmarea complicațiilor – odată în an (C.2.5., tabelul 18).

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu

Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară prevede măsurile necesare pentru ameliorarea continuă a stării sănătății pacientului cu HC sau CH de etiologie virală C [1, 2, 3, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 21, 24, 27], sporirea calității vieții bolnavilor care suferă de această patologie, suprimarea progresiei procesului patologic din ficat, reducerea riscului de transmitere a maladiei, diagnosticarea corectă și tratamentul adecvat acordat pacienților cu HC și CH de	Obligatoriu: • Examinarea pacienților cu hepatită cronică și ciroză hepatică virală C, în vederea identificării factorilor de risc pentru agravarea și progresia acestor maladii (C.2.4.3.1., tabelul 6). Recomandabil: • Măsuri de suprimare a progresiei maladiei la pacienții cu HC și CH de etiologie virală C (C.2.2., caseta 4, C.2.3., caseta 5): ✓ evitarea alcoolului; ✓ evitarea medicamentelor hepatotoxice (fără prescripția medicului); ✓ vaccinarea contra hepatitelor A, B (C.2.3., caseta 5). • Reducerea riscului de transmitere a maladiei: ✓ evitarea donării de sânge, organe, țesuturi, lichid seminal; ✓ excluderea folosirii periutei de dinți, a lamelor de bărbierit, foarfecelor sau a altor articole personale, care ar putea avea sânge pe ele;

	etiologie virală C, prevenirea dezvoltării complicațiilor lor [1, 2, 3, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 21, 24, 27].	✓ informarea partenerilor sexuali despre riscul de transmitere a infecției HCV prin contact sexual, folosirea condoamelor.
1.2. Screening	Depistarea activă a persoanelor din grupele de risc, care au posibilități de infectare și dezvoltare a HC și CH de etiologie virală C [1, 2, 3, 9, 10, 11, 14, 15, 16, 21, 24, 27].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Examinarea pacienților cu acuze și cu simptome de patologie hepatică (C.2.3., tabelul 4, 5, C.2.4.3.2.1., casețele 9, 10, tabelul 9) cu evaluarea: <ul style="list-style-type: none"> ✓ screeningului serologic ✓ screeningului biochimic ✓ investigarea instrumentală (pe etape). Screeningul și examinarea persoanelor din grupele de risc (tabelul 4).
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de HC și CH de etiologie virală C	Diagnosticul de HC și CH de etiologie virală C se confirmă prin datele subiective, anamnestice, rezultatele examenului clinic, paraclinic și instrumental [3, 5, 6, 7, 8, 12, 13, 15, 17, 18, 20, 22, 25, 26].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Datele subiective (acuzele, anamneza) (C.2.4.1., caseta 6, 7). Examenul clinic (C.2.4.2., caseta 8). Investigații paraclinice obligatorii și recomandate la necesitate (C.2.4.3.1., caseta 9, tabelul 6). Teste de diagnostic pentru infecția virală C (HC și CH) (C.2.4.3.2.1., caseta 10, tabelul 9). Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (C.2.4.4., casețele 15, 16). Aprecierea gradului de activitate a procesului patologic în ficat, stadializarea cu aprecierea procesului de fibroza hepatică, a caracterului de evoluție și a prognosticului pe etape (C.2.4.3.2.2., caseta 11-14).
2.2. Luarea deciziei privind consultația specialistului și/sau spitalizarea	Tratamentul manifestărilor psihoneurologice ameliorează prognosticul bolii [1, 3, 9, 12, 18, 26].	<ul style="list-style-type: none"> Evaluarea criteriilor de spitalizare (C.2.4.5., caseta 17); Pacienților cu manifestări extrahepatice necesită consultații de specialiști corespunzători; În caz de manifestări psihoneurologice, de depresie se recomandă consultația psihoterapeutului (obligatoriu, în cazul necesității tratamentului cu IFN).
3. Tratamentul HCV C		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului de viață și alimentația rațională diminuează progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [1, 3, 7, 9, 12, 16, 18, 19, 26, 27].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificarea comportamentului (C.2.4.6.1., caseta 18).
3.2. Tratamentul medicamentos	Este indicat în scop de: eradicarea infecției cu virusul C, ameliorarea manifestărilor clinico-paraclinice, reducerea activității proceselor hepatice, diminuarea progresării fibrozei și cirozei hepatice și prevenirea complicațiilor lor [1, 2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 22, 23, 25, 27].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Inițierea, monitoringul și evaluarea tratamentului antiviral, se efectuează de către medicul specialist hepatolog/gastroenterolog sau infecționist sau medic terapeut instruit (conform regulamentului adițional, strict sub controlul specialistului (C.2.4.6.2., tabelul 19). Tratamentul HC și cirozelor de etiologie virală C (C.2.4.6.3.1., cas. 20-23, C.2.4.6.3.2, cas. 24, 25, C.2.4.6.3.3., cas. 26-30, C.2.4.6.3.4., cas. 31-33, C.2.4.6.3.5., cas. 34-37, C.2.4.6.3.6., cas. 38-43, C.2.4.6.3.7., cas. 44-46). Tratamentul patogenetic, simptomatic al cirozei hepatice și complicațiilor CH (vezi protocoalele naționale respective). Tratamentul complicațiilor terapiei antivirale, conform recomandărilor specialiștilor (hepatolog/gastroenterolog/infecționist/internist cu performanța în deomeniu TAV). Recomandabil (conform indicațiilor medicului specialist hepatolog/gastroenterolog/infecționist/terapeut cu performanța în deomeniu TAV): <ul style="list-style-type: none"> Terapia suplimentară cu hepatoprotectori, antifibrotice, aminoacizi – în unele situații clinice (în cazul pacienților non-eligibili către

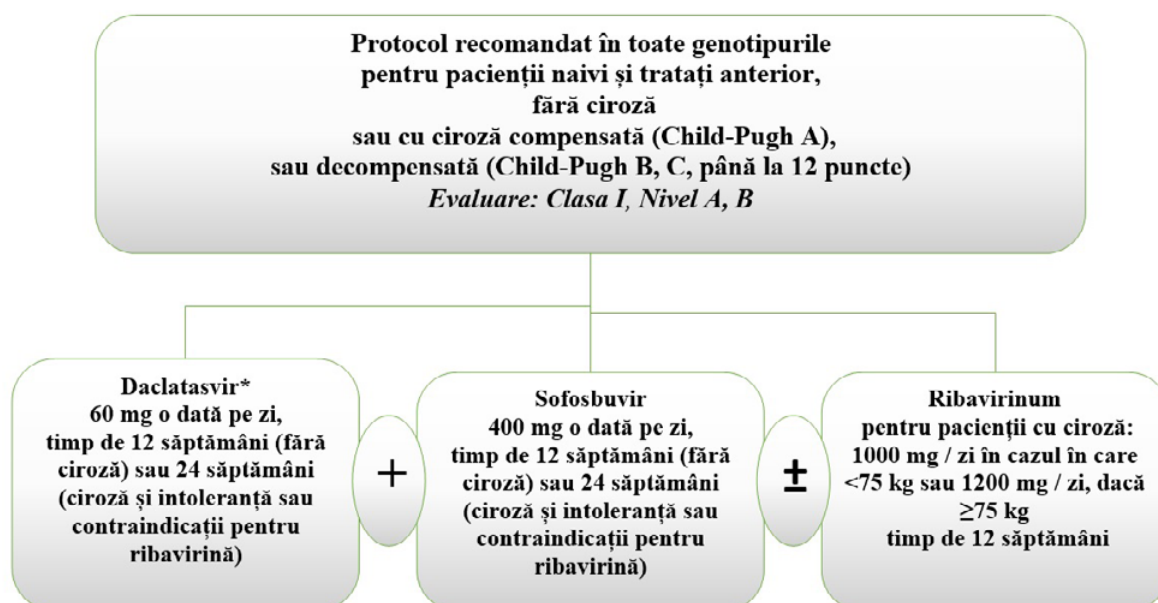
		terapia antivirală, pacienților care au dezvoltat efecte adverse la terapia antivirală sau în prezența unor comorbidități (steatoza hepatică nonalcoolică sau alcoolică, diabet zaharat, afecțiuni colestatice) (C.2.4.6.2.1., tabelul 12, 13).
4. Supravegherea și monitorizare	Supravegherea se va efectua de către medicul specialist gastroenterolog/hepatolog/infecționist/sau medic terapeut instruit în domeniu TAV [6, 16, 23, 24, 29, 30].	<p>Obligatoriu toți bolnavii:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ 1 dată la 6 luni (C.2.4.5., tabelul 19); <p>Recomandabil (după indicații):</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Lunar sau, la necesitate, mai frecvent, în cazul pacienților ce urmează tratamentul antiviral (C.2.4.6.3.8., caseta 47). ✓ Monitorizarea eficacității tratamentului antiviral, inițiat se va face de către specialistul gastroenterolog/hepatolog/infecționist (C.4.6.3.8., caseta 47, 52). ✓ Monitorizarea siguranței tratamentului antiviral la pacienții cu hepatită cronică sau ciroză hepatică virală C (C.2.4.6.3.8., caseta 49). ✓ Estimarea efectelor adverse ale terapiei antivirale în hepatita cronică sau ciroza hepatică de etiologie virală C și spitalizarea (C.2.4.6.3.8., caseta 49, 50).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată		
Descriere (măsuri)	Motive (reper)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Spitalizarea este necesară cu scopul de confirmare a diagnosticului clinic cu utilizarea intervențiilor invazive și a procedurilor de diagnostic și terapeutice, care nu pot fi executate în condiții de ambulatoriu. Spitalizarea este rațională pentru pacienții cu o apariție și o progresie rapidă a patologiei hepatice și/sau pentru elaborarea tacticii de tratament individualizate etiologic cât și terapia manifestărilor extrahepatice, după necesitate [16, 29, 30].	<ul style="list-style-type: none"> • Criteriile de spitalizare (C.2.4.5., caseta 17).
2. Diagnostic de HC sau CH de etiologie virală C		
2.1. Confirmarea diagnosticului de HC sau ciroză hepatică de etiologie HCV	Diagnosticul HC sau ciroză hepatică de etiologie HCV se confirmă prin datele anamnestice, clinice, și paraclinice [1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 22, 23, 25, 27].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (C.2.4.1., caseta 6). • Examenul clinic (C.2.4.2., caseta 7, 8). • Investigațiile paraclinice obligatorii și cele recomandate la necesitate (C.2.4.3.1., tabelele 7, 8, C.2.4.3.2.1., casețele 9, 10). • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (C.2.4.4., casețele 15, 16). • Aprecierea severității bolii hepatice, a caracterului de activitate a procesului hepatic, aprecierea gradului de fibroză hepatică, evoluția și prognosticul bolii hepatice (C.2.4.3.2.2., caseta 10, tabelele 1-6, C.2.4.3.2.3., casețele 12-14). • Aprecierea manifestărilor extrahepatice, maladiilor asociate și sau coinfecției (VHB, HIV, etc). <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • În caz de manifestări psihoneurologice se recomandă consultația

		psihoterapeutului.
3. Tratamentul HC și CH de etiologie virală C		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului și respectarea dietei reduce progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [3, 16, 29, 30].	Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Regim de staționar, care implică reducerea efortului fizic la bolnavii cu un grad de activitate moderat sau maximal, sau complicații în cazul cirozei hepatice HCV (C.2.4.6.2.1., tabelul 13). Dieta individualizată în funcție de prezența complicațiilor patologice hepatice, bolilor asociate, manifestărilor extrahepatice (anexa 1).
3.2. Tratamentul medicamentos	Tratamentul vizează eradicarea totală a VHC, prevenirea cirozei hepatice sau a progresării și complicațiilor acesteia și prevenirea carcinomului hepatocelular și ameliorarea calității vieții [1, 2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 22, 23, 25, 27].	Obligatoriu: tratamentul antiviral (inițierea/prelungirea) (C.2.4.6.2., tabelul 13). <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul HC și cirozelor de etiologie virală C (C.2.4.6.3.1., cas. 20-23, C.2.4.6.3.2, cas. 24, 25, C.2.4.6.3.3., cas. 26-30, C.2.4.6.3.4., cas. 31-33, C.2.4.6.3.5., cas. 34-37, C.2.4.6.3.6., cas. 38-43, C.2.4.6.3.7., cas. 44-46): ✓ Tratamentul complicațiilor terapiei antivirale, conform recomandărilor specialiștilor Recomandabil (conform indicațiilor medicului specialist hepatolog/gastroenterolog/infecționist/terapeut cu performanța în deomeniu TAV) (C.2.4.6.2.1., tabelul 13): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Evaluarea tratamentului antiviral la suspectarea complicațiilor. ✓ Tratamentul patogenetic, simptomatic al cirozei hepatice și complicațiilor CH (vezi protocoalele respective), ✓ Hepatoprotectori, antifibrotici, aminoacizii (după necesitate la persoanele, noneligibile pentru tratament antiviral). ✓ Tratamentul manifestărilor extrahepatice. ✓ Tratamentul bolilor asociate cu HC și CH de etiologie HCV.
4. Externarea	La externare este necesar de elaborat și de recomandat medicului de familie tactica ulterioară de management al pacientului [16, 26, 27].	Extrasul obligatoriu va conține: <ul style="list-style-type: none"> ✓ diagnosticul complet detaliat; ✓ rezultatele investigațiilor și ale tratamentului efectuat; ✓ recomandările explicite pentru pacient; ✓ recomandările pentru medicul de familie.

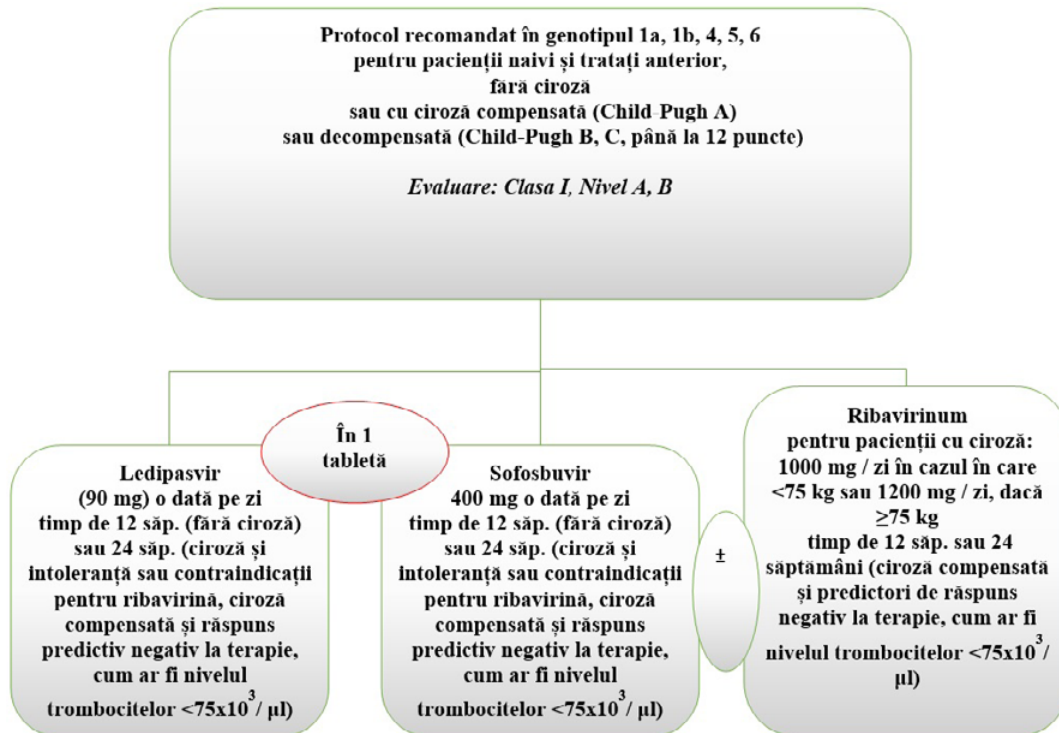
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Protocol terapeutic recomandat pacienților cu infecția cronică cu VHC, toate genotipurile, aplicabil pentru tratamentul pacienților naivi și tratați anterior cu hepatite cronice virale C și ciroze hepatice virale C compensate și decompensate:



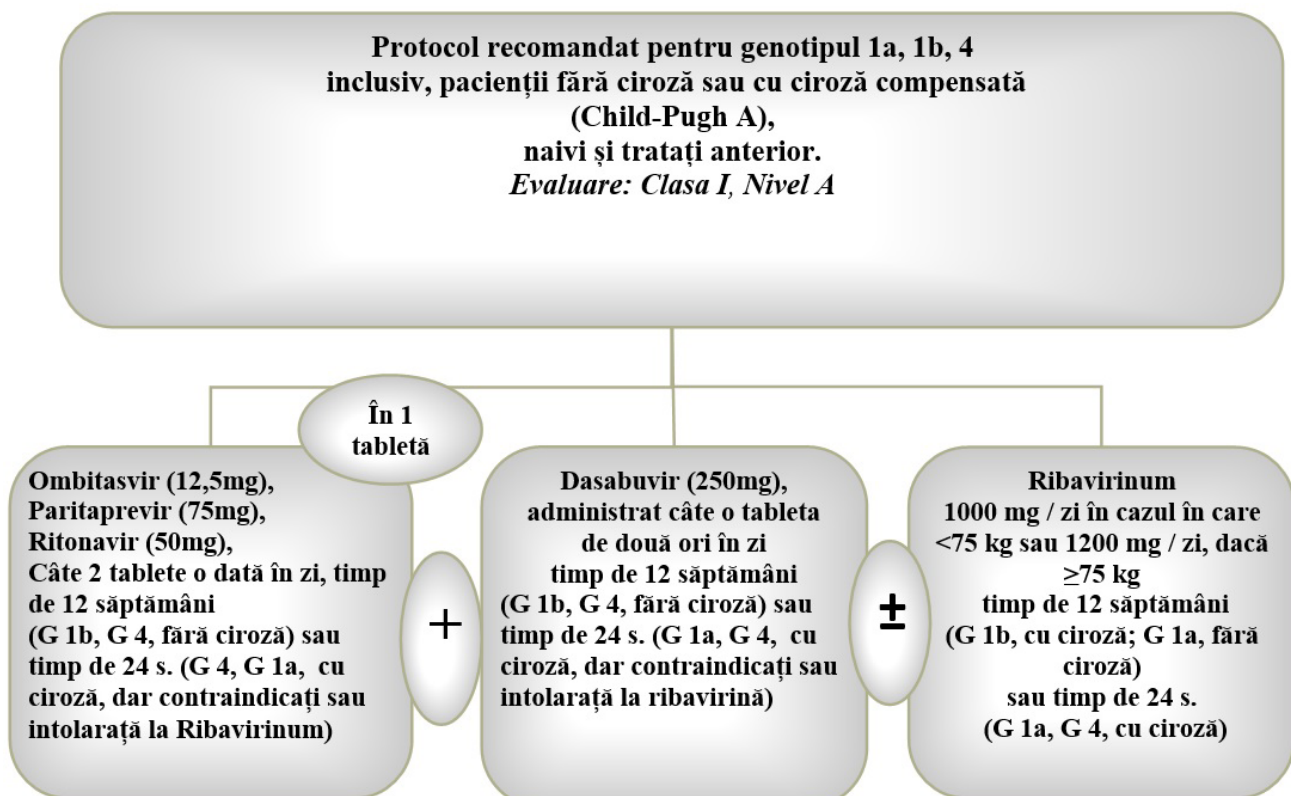
*Preparatul Daclatasvir nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în Republica Moldova

C.1.2. Protocol terapeutic recomandat al pacientului cu infecția cronică cu VHC, genotipurile 1, 4, 5, 6, aplicabil pentru tratamentul pacienților naivi și tratați anterior cu hepatite cronice virale C și ciroze hepatice virale C compensate și decompensate:



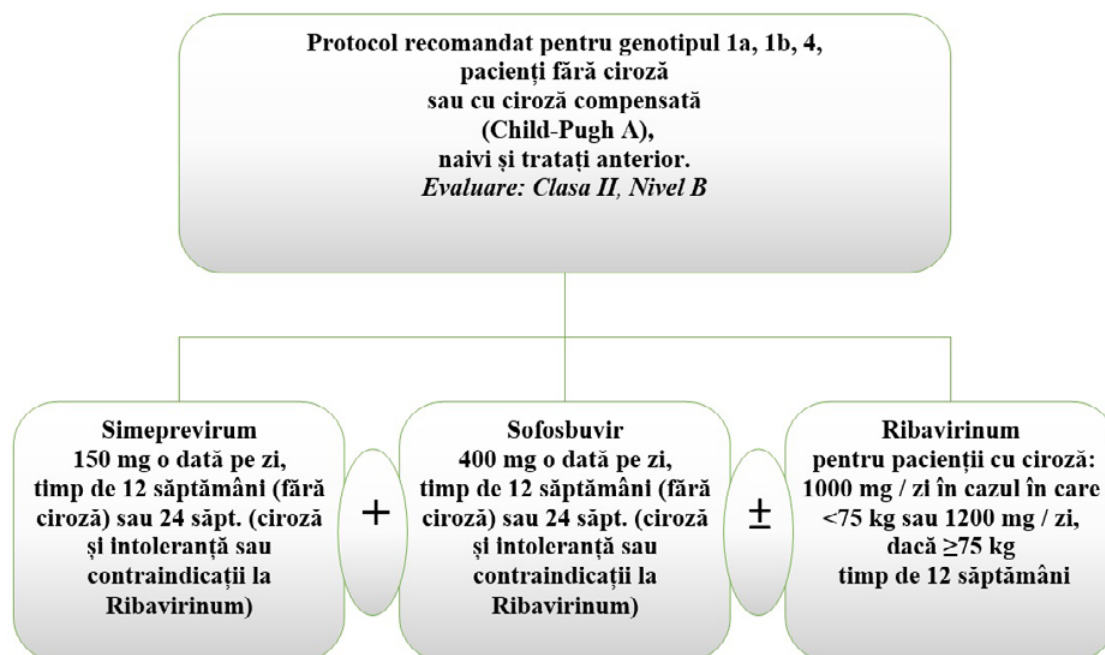
*Preparatul combinat Ledipasvir (90mg) + Sofosbuvir (400mg) nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în Republica Moldova

C.1.3. Protocol terapeutic recomandat al pacientului cu infecția cronică cu VHC, genotipurile 1a, 1b, 4, aplicabil pentru tratamentul pacienților naivi și tratați anterior cu hepatite cronice virale C și ciroze hepatice virale C compensate Child-Pugh A:



*Preparatul combinat Ombitasvir (12,5mg) + Paritaprevir (75mg) + Ritonavir (50mg) și Dasabuvir nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în Republica Moldova.

C.1.4. Protocol terapeutic recomandat al pacientului cu infecția cronică cu VHC, genotipurile 1a, 1b, 4, aplicabil pentru tratamentul pacienților naivi și tratați anterior cu hepatite cronice virale C și ciroze hepatice virale C compensate Child-Pugh A:



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

Tabelul 1. Scara de dovezi (adaptată conform sistemului GRADE)

Nivelul de dovezi	Descriere	Nivel
<u>Înalt</u>	Investigațiile viitoare cu o probabilitate foarte mică vor schimba încrederea în efectul estimat	A
<u>Mediu</u>	Investigațiile viitoare cu o probabilitate posibilă pot schimba încrederea în efectul estimat	B
<u>Scăzut</u>	Investigațiile viitoare cu o probabilitate mare pot schimba încrederea în efectul estimat. Orice schimbare este incertă	C
Nivel de recomandare	Descrierea	Nivel
<u>Puternic</u>	Factorii ce influențează puterea de recomandare includ calitatea evidenței, importanța la cursul și costul bolii	1
<u>Slab</u>	Se atestă variabilitate în preferință și valori. Recomandările se efectuează cu incertitudine, cost crescut și consum de resurse	2

C.2.1. Clasificarea HC și CH de etiologie HCV

Tabelul 2. Scorul METAVIR A (activitate) [4, 15, 11]

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

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

Tabelul 3. Scorul METAVIR F (fibroza) [4, 5, 11]

<ul style="list-style-type: none"> • Absența fibrozei • Fibroză portală stelată, fără septuri • Fibroză portală, cu septuri rare • Fibroză portală, cu septuri • Ciroză 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ F 0 ✓ F 1 ✓ F 2 ✓ F 3 ✓ F 4
--	---

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

C.2.1. Clasificarea hepatitei cronice

Caseta 3. Clasificarea cirozei hepatice după Child-Pugh:

Manifestări	Scor		
	1 punct	2 puncte	3 puncte
Ascită	Absentă	Moderată	Severă
Encefalopatie	Absentă	Stadiul I sau II	Stadiul III – comă
Albuminemie	>35 g/l	28-35 g/l	<28 g/l
Bilirubinemie	<35 μmol/l	35-50 μmol/l	>50 μmol/l
Protrombină	>60%	40-60%	<40%
Varice esofagiene	Pină la 2 mm	3-4 mm	>5 mm

Notă: Severitatea cirozei hepatice după scorul Child-Pugh corelează cu indicii de supraviețuire a bolnavilor: durata supraviețuirii pentru clasa A în medie este de 6-7 ani, pentru clasa C – 2-3 luni.

C.2.2. Factori de risc

Caseta 3. Factori de risc de contaminare cu infecția virală VHC [3, 10, 15]

- Injectarea percutanată a medicamentelor și drogurilor cu utilaj medical nesteril
- Consumul de droguri neinjectabile
- Recipienți de sânge și organe infectate (transplant de organe și țesuturi, hemodializă, multiple transfuzii de sânge în anamneză, hemofilie)
- Tatuaje, piercing și acupunctură fără utilizarea utilajului individual steril
- Perinatal – copii născuți de mame infectate cu VHC
- Lucrători medicali, expuși la inocularea accidentală cu sânge infectat
- Persoane cu contacte sexuale neprotejate
- Persoane care se află în închisori și copii din case-internat
- Proceduri medicale (invazive)
- Menaj

Notă:

- ✓ Riscul transmiterii sexuale este minimal, cu excluderea homosexualilor, cu diverse relații sexuale.
- ✓ Calea de transmitere verticală are un nivel jos (constituie 1-6%). Transmiterea infecției poate fi mai înaltă pentru fete decât pentru băieți și de la mamele infectate cu HIV, cu viremie înaltă.
- ✓ Procedurile medicale prezintă risc de transmitere a infecției cu VHC, chiar și în țările Europei de Vest.
- ✓ Contactul habitual: Numărul de persoane care achiziționează VHC prin contact de uz casnic cu o persoană infectată cu VHC este extrem de scăzut. Aceste cazuri ar implica, cel mai probabil partajarea unui aparat de ras sau a periutei de dinți, deoarece acest proces ar putea implica transmiterea printr-un dispozitiv contaminat cu sânge.

Caseta 4. Factori de risc în progresul hepatitei virale C [3, 10, 15]

- Progresarea bolii hepatice are loc pe parcursul mai multor decenii și este accelerată în prezența cofactorilor, cum ar fi: *consumul de alcool, diabetul zaharat (la care se pare că VHC predispune), vârsta înaintată a infectării, coinfecția cu virusul imunodeficienței umane sau coinfecția cu alte virusuri hepatotrope.*
- *Consumul de alcool:* chiar și cantitățile moderate de alcool măresc replicarea VHC, sporesc dezvoltarea infecției cronice cu VHC și accelerează leziunile hepatice (Gitto, 2009).
- *Steatoza,* de la moderată până la severă, corelează cu dezvoltarea fibrozei hepatice.
- *Vârsta și sexul:* o progresare mai rapidă se observă la bărbații mai în vârstă de 40-55 de ani (Svrtlih, 2007), în timp ce o evoluție mai lentă este constatată la copii (Child, 1964).
- *Coinfecțiile virale:* progresul infecției cu VHC este mai rapid la pacienții infectați cu HIV; la un pacient cu hepatită cronică C hepatita acută B poate fi mai severă. Afectarea ficatului este de obicei mai severă și boala progresează mai repede la bolnavii cu

dublă infecție: VHB / VHC.

- *Etnia*: o evoluție mai lentă a fost observată la afroamericani (Sterling, 2004).
- *Răspunsul imun celular specific al gazdei la VHC*: factorii genetici determinanți, cum ar fi expresia HLA (Hraber, 2007), ghidează, probabil, răspunsul inflamator. Prezența alelei HLA-DRB1 pare a fi asociată cu o progresare mai lentă a bolii legate de infecția cu VHC.
- *Utilizarea permanentă de marijuana*: poate provoca o evoluție mult mai rapidă a bolii.
- *Alți factori-gazdă*: fenotipul TGF B1 sau PNPLA-3 (adiponutrin) și stadiul fibrozei sunt corelate cu rata de progresare a fibrozei (Zimmer, 2011).
- **Factori virali: infecția cronică este asociată cu grade variabile de inflamație hepatică și de progres al fibrozei, indiferent de genotipul VHC și de încărcătura virală.**

Nu pare să existe vreun rol semnificativ al diferitelor genotipuri și qvasispecii în progresarea fibrozei sau în evoluția bolii. Cu toate acestea, coinfecția cu mai multe genotipuri poate avea urmări mai rele comparativ cu monoinfecția.

- *Utilizarea de steroizi*: crește încărcătura virală cu VHC.
- În funcție de prezența cofactorilor, de la 10% până la 40% din pacienții cu infecție cronică cu VHC vor dezvolta ciroză. Moartea legată de complicațiile cirozei poate avea loc la o incidență de aproximativ 4% pe an, în timp ce carcinomul hepatocelular apare în această populație la o incidență de 1-5% pe an. Pacienții diagnosticați cu carcinom hepatocelular au o probabilitate de 33% de deces în timpul primului an.

Notă. 1. De întrebat și de cercetat detaliat pacienții cu HCV C despre consumul de alcool. 2. Biopsia hepatică este cel mai bun predictor de progresare a bolii (Gebo, 2002).

C.2.3. Screeningul HCV C

În 60-70% cazuri, bolnavii cu HCV C nu prezintă acuze și nu se adresează medicului. Din această cauză, depistarea timpurie a patologiei hepatice necesită o tactică activă, **în special aceasta se referă la pacienții din grupurile de risc.**

Din 1998 până în 2012, screeningul bazat pe risc a servit ca o strategie recomandată de screening a hepatitei. Această abordare nu a fost foarte eficientă și mai mult de 50% din persoanele cu infecție cu VHC nu au fost conștienți de statutul lor de infectați cu VHC cu această abordare. În 2012, CDC a emis recomandări pentru a iniția o singură dată de screening pentru infectați cu virusul hepatitei C în toate persoanele născute în timpul 1945-1965 (în plus față de screening-ul pe bază de risc standard). AASLD / IDSA / IAS-SUA și USPSTF au emis recomandări de testare VHC care încorporează de screening naștere cohorta și testarea pe bază de comportamente de risc, a expunerii la risc, și afecțiuni medicale asociate cu achiziționarea HCV.

Caseta 5. Recomandări în profilaxia transmiterii infecției cu virusul hepatic C și vaccinarea contra infecției cu virusurile hepatice B și A [3]

- Actualmente nu există un vaccin apt să protejeze de infectarea cu virusul hepatic C. Infectarea cu virusul hepatic C poate fi evitată doar prin respectarea strictă a normelor și standardelor epidemiologice și sanitar-igienice. Riscul transmiterii infecției sporește odată cu creșterea nivelului încărcăturii virale.
- Factorii genetici, de asemenea, pot influența asupra susceptibilității la infectarea cu virusul hepatic C.
- La bolnavii care au suportat HV C acută seroconversia se atestă în mai puțin de 1% cazuri.
- O evoluție mai gravă a HC virale C se observă la suprainfecția cu virusul hepatic B și/sau cu infecția HIV.
- Persoanele care au fost în contact cu ace infectate trebuie să fie testate la ARN-VHC în decurs de 4 săptămâni (B2).
- Pacienții infectați cu virusul hepatic C nu trebuie să permită ca obiectele lor de igienă personală (foarfece, ace, lame etc.) să fie folosite de alte persoane (A1).
- Profesioniștii din domeniul medical de sănătate trebuie să fie testați pentru infecția cu virusul hepatic C. Profesioniștii la care s-a determinat ARN-VHC "+" trebuie să evite activitatea ce implică risc înalt de împunsături accidentale sau lezarea tegumentelor și a mucoaselor (C2).
- Membrii familiilor în care sunt bolnavi cu infecția VHC trebuie să fie testați cel puțin o dată pentru infecția cu virusul hepatic C (C1).
- Consumatorii de droguri trebuie să fie informați despre căile de transmitere a infecției cu virusul hepatic C și urmează să fie aprovizionați cu seringi și ace sterile, să fie periodic testați la anticorpii anti-VHC (B2).
- Femeilor infectate cu virusul hepatic C nu li se recomandă operația cezariană, pentru a evita transmiterea verticală a infecției cu virusul hepatic C (B2). Copiii de la mamele infectate cu virusul hepatic C trebuie să fie testați, cu aprecierea ARN-VHC, peste o lună de la naștere, deoarece transmiterea pasivă a anticorpilor anti-VHC la nou-născuți se menține câteva luni după naștere (B2). *Mamele infectate cu virusul hepatic C pot să hrănească la sân copiii atât timp cât trebuie, cu condiția ca acestea nu au leziuni ale mameloanelor, nu au fost infectate cu HIV și nu consumă narcotice (intravenoase) (B2).*
- Bolnavii cu HCV C trebuie să fie vaccinați contra virusurilor hepatice A și B (B2).

Tabelul 4. Schema de examinare a persoanelor din grupul de risc pentru depistarea timpurie a HCV C

Grupuri de risc	Metode	Frecvență
<ul style="list-style-type: none"> • Persoane, care iau medicamente și/sau droguri injectabile • Recipienți de sânge și organe (transfuzii repetate de sânge, hemofilie, transplant de organe) • Lucrători medicali, expuși la inocularea accidentală cu sânge infectat • Persoane cu contacte sexuale neprotejate sau care aplică tatuaje, piercing, urmează acupunctura • Persoane infectate cu HIV, cu VHB • Persoane supuse hemodializei • Persoane cu elevarea inexplicabilă a aminotransferazelor • Persoane care necesită terapie imunosupresivă • Persoane născute în zonele hiperendemice (>8% HBV), imigranții sau copiii adoptați • Persoane care se află în închisori și copiii din internate 	<p>Screening serologic: anticorpi anti-VHC se efectuează la nivel medic de familie, în cazul anti VHC+ pacientul va fi transferat la specialist gastroenterolog/hepatolog/infecționist sau terapeut instruit în domeniul TAV</p>	O dată pe an
	<p>Screening biochimic: ALT, AST, FA, GGTP, bilirubină, colesterol, TG, protrombină, albumină, hemoleucogramă și trombocite</p>	2 ori pe an
	<p>USG organelor interne (ficatului, splinei, sistemului portal, etc.)</p>	O dată pe an
<ul style="list-style-type: none"> • Femei gravide 	<p>1. Screening serologic: anticorpi anti-VHC 2. Screening biochimic: ALT, AST, FA, GGTP, bilirubină, colesterol, TG albumină, protrombină, hemoleucogramă și trombocite 3. USG organelor interne (ficatului, splinei, sistemului portal, etc.)</p>	În primul și în al treilea trimestru de gestație

C.2.4. Conduita pacientului cu HCV C

C.2.4.1. Anamneza

<p>Caseta 6. Momente-cheie în evaluarea antecedentelor personale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maladii hepatice sau biliare preexistente (hepatite de diferite etiologii, colangite etc.) • Intervenții chirurgicale suportate • Transfuzii de sânge și/sau de preparate medicale din sânge • Toxicomanie, narcomanie • Perversiuni sexuale • Călătorii în țările endemice pentru infecția cu VHC • Lucrător medical (preponderent în secțiile chirurgicale, de hemodializă, hepatologice, de boli infecțioase, etc.) • Născut de mamă cu infecția cu VHC

Caseta 7.

Date subiective:

- ✓ Sindromul asteno-neurotic (astenia poate fi marcată, reducere a potențialului de lucru, labilitate emoțională, insomnie, scăderea capacității de concentrare, cefalee).
- ✓ Sindromul de durere abdominală (dureri surde în hipocondrul drept).
- ✓ Hepatomegalia și/sau splenomegalia.
- ✓ Sindromul dispeptic (reducerea poftei de mâncare, grețuri, mai rar vome, eructații, senzații de greutate și de plenitudine în epigastru, intoleranța alimentelor grase, balonare a abdomenului, constipații, intoleranță alcoolică și a fumului de țigară).
- ✓ Sindromul icteric (icter, prurit cutanat, xantelasme, xantoame, modificare a culorii scaunului și a urinei).
- ✓ Sindromul hemoragipar (epistaxisis, gingivoragii, hemoragie digestivă superioară sau inferioară – caracteristică mai mult pentru ciroza hepatică).
- ✓ Sindromul edematos (caracteristic pentru ciroza hepatică).

Manifestările extrahepatice în HCV C [11, 15, 16]

Importante:

- Vasculită crioglobulinemică asociată virusului hepatic C.
- Nefropatia asociată cu CIC cu VHC (glomerulonefrită membranoproliferativă, glomerulonefrită membranoasă, glomerulonefrită membranoproliferativă, glomerulonefrită membranoasă).
- Limfom non-Hodjkin B-celular.

Altele:

Tulburări endocrinologice: boli tiroidiene autoimune – tiroidita Hashimoto, rezistență la insulină/diabet zaharat, insuficiența hormonului de creștere.

Tulburări autoimune, reumatologice: crioglobulinemie mixtă, neuropatie periferică, artralgiile de tip reumatoid/oligopoliartrite, periarterită nodoasă, pozitivitate a factorului reumatoid, sindrom sicca, miopatie, sindrom antifosfolipidic, dermatomiozită, etc.

Tulburări hematologice: tulburări limfoproliferative, trombocitopenie idiopatică, gamopatie monoclonală, anemie hemolitică autoimună, sindromul hipereozinofilic.

Tulburări dermatologice: purpură palpabilă, porfirie cutanată tardivă, lichen plan, prurit, eritem acral necrotic, eritem multiform, eritem nodular, vitiligo, sindromul Behcet, etc.

Diverse: oboseală cronică, tulburări cognitive subclinice, decelerare psihomotorie, simptome de depresie, cardiomiopatie hipertrofică sau dilatativă/miocardită, fibroză pulmonară idiopatică.

C.2.4.2. Examen clinic (datele obiective) [11, 15, 16]

Majoritatea pacienților cu infecție cronică sunt asimptomatici sau au doar ușoare simptome nespecifice, atâta timp cât nu este prezentă ciroza (Merican, 1993; Lauer, 2001). În 60-70% din cazuri pacienții cu HCV C nu prezintă acuze și diagnosticul se stabilește ocazional. Hepatomegalia de diferite grade este prezentă în circa 30% din cazuri, iar splenomegalia – în 10-15% din cazuri.

Caseta 8. Datele obiective

Percuția ficatului după metoda Curlov: dimensiunile normale sunt 9 x 8 x 7 cm. **Percuția splinei** – dimensiunile normale sunt de 4-6 cm.

Palparea ficatului și splinei identifică dimensiunile organului, schimbarea formei ficatului, consistența elastică – dură, cu suprafața netedă sau rugoasă și marginea rotunjită sau ascuțită a organului.

C.2.4.3. Investigațiile paraclinice

C.2.4.3.1. Schemele de investigații paraclinice

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

Intervenții și proceduri de diagnostic la nivel de asistență medicală primară	
Obligatoriu	Recomandabil
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoleucogramă, trombocite • ALT, AST, bilirubină, protrombina • Anticorpi anti-VHC • Scorul APRI* • USG organelor abdominale • Consultația gastroenterologului-hepatolog sau infecționistului-hepatolog 	<ul style="list-style-type: none"> • AgHBs, anti-HBc, anti-HBs • Anti HIV • FA, GGTP • albumina • Colesterolul, TG • Glucoza • Creatinina • Ureea • Analiza generală a urinei

- FEGDS
- ECG
- Microradiografia cutiei toracice

*APRI = ((AST, ULN) x 100) / numărul de trombocite (10⁹/L) – utilizat în evaluarea fibrozei hepatice

<http://www.hepatitic.uw.edu/page/clinical-calculators/apri>

Nota: Aminotransferazele pot varia considerabil în istoria naturală a hepatitei C cronice. Majoritatea pacienților au doar creșteri ușoare ale aminotransferazelor. Până la o treime din pacienți au valori normale ale ALT serice (Martinot-Peignoux, 2001; Puoti, 2002). Aproximativ 25% din pacienți au o concentrație ALT serică de mai mult de două norme, dar, de obicei, mai puțin de 5 ori peste limita superioară a valorilor normale. Creșteri de 10 ori față de limita superioară a normalului sunt relevate foarte rar. Există o corelație slabă între concentrațiile aminotransferazelor hepatice și histologice. Chiar și pacienții cu valori normale ale ALT prezintă dovezi histologice de inflamație cronică în majoritatea cazurilor (Mathurin, 1998). Gradul de afectare este, de obicei, minim sau mic la acești pacienți. În consecință, normalizarea aminotransferazelor după terapia antivirală nu reflectă neapărat o îmbunătățire histologică.

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

Intervențiile și procedurile de diagnostic la nivel consultativ specializat	
Obligatoriu	Recomandabil
<ul style="list-style-type: none"> • Screening serologic: anticorpi anti-VHC • Dacă detectăm Ac anti-VHC, testarea ARN-VHC cantitativă trebuie să fie determinată print-o metodă moleculară sensibilă (PCR în regim real time cu limita inferioară de detecție <15 UI/ml) • Hemoleucogramă, trombocite • ALT, AST, bilirubină, albumină, protrombină, GGTP, fosfatază alcalină, creatinină • α-fetoproteina (pentru screeningul carcinomului hepatocelular) • USG organelor abdominale • FEGDS sau Rn-scopie a esofagului și a stomacului (pentru concretizarea diagnozei, screeningul complicațiilor) • Genotipul* viral - până la inițierea tratamentului • Evaluarea noninvasivă a fibrozei hepatice: fibrotest/fibromax** sau fibroscan (elastografie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Autoanticorpi: ANA, AMA, SMA, anti-LKM-1, etc. • Screening serologic: AgHBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe, anti-VHD, anti HIV • Crioglobulinele, CIC, IgA, IgM, IgG • Fe seric, transferina, feritina, ceruloplasmina, Cu seric și urinar • Lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide • Statutul imunologic celular (CD4, CD8, T limfocite KN, B-limfocite) • Nivelul hormonilor glandei tiroide (TSH, T3, T4) • Anti-TPO, Anti-TG • USG Doppler a sistemului portal • Tomografia computerizată ficatului și splinei • Rezonanța magnetică nucleară a ficatului și splinei • Analiza generală a urinei, ureea, colesterolul, glucoza • Consultația medicului-psihoterapeut (la pacienții supuși terapiei cu IFN)

*-numai la pacienți care sunt planificați la tratamentul antiviral

**-fibroscan se utilizează pentru pacienți cu HC sau CH de etiologie VHC care nu sunt planificați la tratamentul antiviral; fibromax obligatriu pentru pacienți care sunt planificați la TAV

Notă:

1. La indivizii cu Ac anti-VHC pozitiv și ARN-VHC negativ, testarea repetată a ARN-VHC trebuie efectuată peste 3 luni, astfel confirmându-se convalescența (A1)
2. La indivizii cu Ac anti-VHC pozitiv și ARN-VHC pozitiv, testarea repetată a ARN-VHC, test cantitativ, (ultrasensibil, care detectează mai puțin de 5 copii/ml), nu va mai fi efectuată decât în prima zi a inițierii tratamentului antiviral, apoi monitorizarea ARN-VHC, test cantitativ (ultrasensibil, care detectează mai puțin de 5 copii/ml), se va face conform recomandărilor în funcție de tratamentul antiviral.

Tabelul 7. Lista de intervenții și proceduri de diagnostic, obligatorii la nivel de staționar

Intervenții și proceduri de diagnostic	Frecvența (în timpul internării)
Hemoleucogramă, trombocite	1 în 5-7 zile
ALT, AST, GGTP	1 în 5-7 zile
Bilirubină, protrombină, albumină	O dată, pentru precizarea diagnozei (repetare – după indicații)
Fe seric, creatinina, ureea, colesterolul total, TG, lipoproteide HDL, LDL glucoza, insulina, aprecierea HOMA-IR	
Crioglobulinele, CIC, IgA, IgM, IgG	O dată: ✓ pentru evaluarea evoluției bolii; ✓ până la inițierea tratamentului antiviral;
ARN VHC, ADN VHB (după caz), genotipul VHC	
Anticorpi autoimuni pentru diagnosticul hepatitei autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM-1, anticardiolipinici	

Anticorpi autoimuni antitiroidieni: Ac antitireoglobulină (Anti-TG), Ac antiperoxidază tiroidiană (Anti-TPO)	
Evaluarea funcției tiroidiene (TSH, T3, T4)	
USG organelor abdominale	O dată
Ecografie cu doppler a sistemului portal	O dată, pentru precizarea severității bolii hepatice
Screening serologic (AgHBs, anti-HBc, anti-HBs).	O dată, dacă nu sunt efectuate la etapele anterioare
α-fetoproteina (pentru screeningul carcinomului hepatocelular)	
Anticorpi anti HIV-1, anti HIV-2	
FEGDS sau R-scopia esofagului și stomacului (pentru concretizarea diagnozei, screeningul complicațiilor)	
Analiza generală a urinei	O dată, repetare după indicații
Evaluarea noninvazivă a fibrozei hepatice: fibromax* sau fibroscan** (elastografie)	O dată, necesar pentru decizia necesității tratamentului antiviral

*-fibromax obligatriu pentru pacienți care sunt planificate la TAV

**-fibroscan se utilizează pentru pacienți cu HC sau CH de etiologie VHC care nu sunt eligibili pentru tratamentul antiviral

Tabelul 8. Lista de intervenții și proceduri de diagnostic, recomandate la nivel de staționar

Intervenții și proceduri de diagnostic	Indicații
ARN-VHC, test calitativ, prin PCR	Determinarea prezenței sau absenței VHC
AgHBe, anti-HBe, anti-VHD	Determinarea coinfecției cu alte virusuri hepatotrope
Ceruloplasmina, Cu seric și urinar	Excluderea bolii Wilson
Transferina, feritina	Excluderea hemocromatozei
Lipidograma: HDLC, LDLC, apolipoproteide a, b	Evaluarea steatozei hepatice
Lactatdehidrogenaza (LDH)	Evaluarea sindromului citolitic, diagnostic diferențial
Aprecierea glicemiei și insulinei libere în sânge, cu evaluarea scorului HOMA-IR	Evaluarea gradului de rezistență la insulină
Fosfataza alcalină	Evaluarea sindromului icteric, de colestază, etc.
Reticulocite	Evaluarea sindromului anemic, precizarea diagnozei
Nivelul tiroxinei libere	Evaluarea funcției tiroidiene, până la inițierea tratamentului antiviral sau pentru monitorizarea terapiei antivirale
Calciul, Mg, P	Evaluarea funcției hepatice ✓ Diagnosticarea complicațiilor și manifestărilor extrahepatice
Fibrinogenul, INR (International Normalized Ratio)	
Acidul uric	
Statutul imunologic celular: limfocite T (CD4, CD8)	
Fibrogastroesofagoscoopia/Endoscopia digestivă superioară/ Rentgenoscopia/grafia esofagului în caz de contraindicațiile la endoscopia digestivă superioară	► Evaluarea hipertensiunii portale
Laparoscopia cu/fără biopsia hepatică	► Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei, splenomegaliei, ascitei, icterului, colestazei, limfadenopatiei, etc. de geneză confuză, când metodele neinvazive nu permit diagnosticul cert
Biopsia ficatului ✓ transcutanată sub controlul ecografic; ✓ prin laparoscopie.	► Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei ► Diagnosticul diferențial al etiologiei bolilor hepatice, când metodele neinvazive nu permit diagnosticul cert ► Evaluarea activității histologice și a stadiului de fibroză, inclusiv înainte de inițierea tratamentului etiologic
Tomografia computerizată standard, spiralată, la necesitate – TC în regim angiografic a ficatului și splinei inclusiv organelor abdominale	► Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei, splenomegaliei, ascitei, icterului, colestazei, limfadenopatiei, etc. de geneză confuză
Rezonanța magnetică nucleară, la necesitate în regim colangiografic	► Confirmarea sau excluderea proceselor de focar

Colangiografia endoscopică retrogradă	▶ Diagnosticul diferențial al icterului și/sau colestazei de geneză neclară
ECG, microradiografia cutiei toracice	▶ Evaluarea patologiei concomitente

C.2.4.3.2. Descrierea metodelor și a tehnicilor

C.2.4.3.2.1. Evaluarea fazei infecției virale C

<p>Caseta 9. Recomandări în diagnosticul hepatitei cronice virale C [3]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul infecției VHC se bazează pe determinarea anticorpilor anti-VHC prin metoda EIA și a ARN-VHC printr-o o metodă moleculară sensibilă (PCR în regimul <i>real-time</i>) (A1). • Prezența anti-VHC ”+” și a ARN-VHC ”+” nu permite distincția unei exacerbări a hepatitei cronice virale C de suprapunerea unei hepatite virale acute de altă etiologie la bolnavii cu hepatită cronică C și pentru diagnostic corect sunt necesare alte date de laborator (B2). • Prezența hepatitei cronice C se confirmă prin prezența concomitent a anticorpilor anti-VHC ”+” și a ARN-VHC ”+” (A1).
--

Notă: În caz de suspecție a hepatitei acute C sau la pacienți imunocompromiși, testarea ARN-VHC trebuie să facă parte din evaluarea inițială (A1)

Tablelul 9. Interpretarea markerilor infecției cu VHC

Ac anti-VHC	ARN VHC	Interpretarea
pozitiv	pozitiv	HV C acută / cronică în funcție de contextul clinic
pozitiv	negativ	Rezolvarea HV C / HV C acută cu nivel redus de viremie / test fals pozitiv (retestare peste 4-6 luni)
negativ	pozitiv	HV C acută timpurie / HV C cronică la imonocompromiși
negativ	negativ	Absența infecției cu VHC

- Notă:**
- ✓ Testul anti-VHC fals pozitiv este posibil în procesele autoimune cronice, dar poate să apară și la pacienții fără factori de risc și fără semne de boală hepatică.
 - ✓ Testul anti-VHC fals negativ e posibil la bolnavii cu imunitate deprimată, de exemplu, cu infecția HIV, la persoanele cu insuficiență renală cronică sau cu crioglobulinemie esențială mixtă asociată, cu boli hematologice maligne, etc.
 - ✓ Cercetarea anticorpilor anti-VHC Ig M nu poate face discriminări între hepatita acută virală C și hepatita cronică virală C.

<p>Caseta 10. Teste de diagnostic pentru infecția virală C [3, 15]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Serologice: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Determinarea markerilor serologici ai infecției cu VHC. Prezența anticorpilor anti-VHC Ig G pozitivi sugerează ideea prezenței infecției cronice cu VHC. Ac anti-VHC Ig M pozitivi sunt caracteristici hepatitei acute sau reactivării hepatitei cronice virale C (dacă vor fi asociați cu Ac anti-VHC Ig G). Detectarea anticorpilor anti-VHC Ig M nu este suficientă pentru a deosebi hepatita acută virală C de hepatita cronică virală C, deoarece unii pacienți cu hepatită cronică produc intermitent anticorpi anti-VHC Ig M. • Moleculare: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Determinarea ARN-VHC <ul style="list-style-type: none"> o <i>Testul calitativ</i> ARN-VHC poate oferi un răspuns dacă infecția este prezentă sau nu în probă. Testele calitative ARN-VHC sunt aprobate de FDA pentru scopuri de diagnosticare a VHC. Aceste teste, însă, nu oferă date despre nivelul viremiei și nu sunt utilizate pentru monitorizarea răspunsului la terapie. o <i>Testele cantitative</i> sunt esențiale pentru stabilirea indicației terapeutice pentru TAV, individualizarea duratei acestora și previzionarea probabilității de răspuns virusologic. Cele mai recente teste pentru determinarea nivelului de viremie (ARN-VHC) sunt bazate pe utilizarea reacției de polimerizare în lanț (PCR) în regim <i>real-time</i>. Ele pot detecta cantități minime de ARN-VHC (până la 10-20 UI/ml). Determinarea încărcăturii virale este importantă în decursul terapiei antivirale. • Determinarea genotipului VHC. Se face obligatoriu înainte de inițierea tratamentului, atât pentru alegerea tipului de tratament având în vedere schemele terapeutice distincte în funcție de genotipul identificat, cât și pentru a avea o predicție asupra răspunsului la tratament.
--

C.2.4.3.2.2. Evaluarea severității bolii hepatice

Evaluarea severității fibrozei hepatice este importantă în luarea deciziilor de tratament al hepatitei cronice și cirozei hepatice virale C și estimarea prognosticului bolii [3].

Metodele noninvasive s-au dovedit a identifica cu exactitate pacienții cu fibroză ușoară sau cu ciroză. Ele sunt mai puțin capabile să discrimineze fibroza moderată de cea severă [3, 20].

Evaluarea activității procesului și a gradului de afectare a ficatului**Caseta 11. Testele biochimice hepatice se includ în sindroamele:**

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

- Activitate minimală^d – ALT și/sau AST ≤ 2 x limita superioară a valorilor normale (LSVN)
- Activitate moderată – ALT și/sau AST de la 2 x LSVN până la 5 x LSVN
- Activitate maximală – ALT și/sau AST ≥ 5 x LSVN.

^d - valoarea normală ALT este considerată: bărbați – 30 UI/l, femei – 19 UI/l

C.2.4.3.2.3. Metode instrumentale în diagnosticul HC și CH de etiologie virală C**Caseta 12. Metode ecoscopice**

Ecografia transabdominală evidențiază modificările de la nivelul parenchimului hepatic și splenic, semnele de hipertensiune portală, fiind utilizată și în screeningul cancerului hepatocelular.

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

Caseta 13. Metode endoscopice

FEGDS reprezintă o metodă utilă pentru evidențierea semnelor de hipertensiune portală și pentru ligaturarea/inelarea a varicelor esofagiene în caz de ciroză hepatică.

În caz de contraindicație la endoscopia digestivă superioară se recomandă Rentgenoscopia/grafia esofagală și gastrală.

Caseta 14. Evaluarea invazivă și noninvazivă a fibrozei hepatice

✓ Biopsia hepatică se efectuează numai în instituțiile medicale specializate, doar în cazuri speciale (suspectare de hepatită autoimună, etc.) și doar în lipsa contraindicațiilor.

✓ O biopsie hepatică nu este necesară, de obicei, la pacienții cu dovezi clinice de ciroză sau la cei pentru care tratamentul este indicat, indiferent de gradul de activitate sau de stadiul de fibroză (A1).

Evaluarea noninvazivă a fibrozei hepatice

- **FibroTest** este un test special, conceput pentru a putea înlocui, în anumite cazuri, puncția-biopsie hepatică. **FibroTest - ActiTest** reflectă stadiile fibrozei și gradul procesului necroinflamator, conform sistemului internațional METAVIR, care permite interpretarea rezultatelor într-un mod simplu și universal.
- **FibroMax** oferă informații referitoare la diagnosticul: **fibrozei hepatice, procesului necroinflamator al ficatului, steatozei hepatice, steatohepatitei** alcoolice la pacienții cu etilism cronic, steatohepatitei nonalcoolice la pacienții cu obezitate, rezistență la insulină, hiperlipidemie, diabet. Simpla prelevare de sânge permite determinarea la timp a stadiului fibrozei, controlul evoluției fibrozei hepatice pe tot parcursul tratamentului, precum și urmărirea procesului necroinflamator. **Fibromax este validat indiferent de valoare masei corporale.**
- **FibroScan (elastografia)** permite *cuantificarea fibrozei* hepatice pe baza analizei deplasării unei unde elastice de șoc care se propagă în țesutul hepatic. Principiul de funcționare a aparatului are la bază rezultatul studiilor histologice: cu cât ficatul este mai dur, cu atât gradul fibrozei este mai ridicat. Volumul explorat este de cel puțin 100 de ori superior eșantionului tisular obținut prin biopsia hepatică, un moment important fiind recunoașterea heterogenității distribuției fibrozei hepatice. Elastografia tranzitorie oferă o mai mare precizie de diagnostic pentru detectarea cirozei, deși rezultatele ar putea fi confundate în timpul unei inflamații severe asociate cu niveluri ridicate ale ALT, rigiditatea variază în funcție de probele hepatice. **Fibroscan este validat pentru persoanele cu indice de masă corporală normală - până la 24,9 kgcorp/m2 suprafață corporală** [52, 53].

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 15. Diagnosticul diferențial al HC și CH de etiologie virală C

HCV C necesită diferențiere cu următoarele patologii:

- Hepatita sau ciroza de etiologie virală B, B+D, E, G, TT sau cauzată de viruși facultativ hepatotropi (CMV, ERV, HSV 1-6)
- Hepatitele/cirozele autoimune
- Boala alcoolică a ficatului
- Steatoza hepatică și steatohepatita nonalcoolică
- Hepatitele toxice induse de diverse substanțe toxice sau medicamente
- Cirroza biliară primitivă
- Colangita sclerozantă primară
- Boala Wilson
- Deficit de alfa-1 antitripsină
- Hemocromatoza
- Fibroza hepatică ereditară
- Afectarea parazitară a ficatului
- Colangită cronică
- Cancerul hepatic primar sau metastatic
- Patologia hepatică metabolică ereditară rar întâlnită (amiloidoza, lipoidoza, glicogenoza, etc.)

Caseta 16. Repere în diagnosticul diferențial al HC și cirozelor hepatice VHC

- Se impune aprecierea severității bolii hepatice. Afirmarea suferinței hepatice cronice difuze în asociere cu insuficiența hepatocelulară cronică și/sau cu sindrom de hipertensiune portală este caracteristică CH.
- Pentru o diferențiere reușită este necesar de identificat formele clinice particulare de hepatită: colestatică, cu hipersplenism, cu manifestări endocrine, cu porfirie, cu manifestări autoimune.
- Stabilirea diagnosticului clinic de CHV C necesită scorificarea după Child-Pugh și precizarea prezenței complicațiilor bolii.
- Este necesară precizarea patologiei concomitente și/sau manifestări extrahepatice.

C.2.4.5. Criterii de spitalizare**Caseta 17. Criterii de spitalizare**

- Hepatita cronică/ciroza hepatică virală de etiologie virală C primar depistată cu indice ALT, AST moderate sau maxime, pentru precizarea diagnosticului și elaborarea tacticii de tratament adecvat.
- Necesitatea intervențiilor de diagnostic și de tratament, care nu pot fi executate în condițiile de ambulatoriu (biopsia ficatului, laparoscopia).
- Asocierea altor infecții (VHB cu sau fără VHD; VHS 1,2; VCM), care influențează evoluția HCV C.
- Asocierea altor maladii (endocrine, nefrologice, cardiace, etc).
- Apariția manifestărilor extrahepatice și autoimune în hepatita cronică C.
- Reactivarea VHC pe fundal de tratament ambulatoriu.

Notă. În HCV C există o disociere între nivelul activității serice ALT și substratul morfologic. La persoanele cu ALT normal s-au evidențiat modificări histologice moderate sau severe de hepatită cronică C în 30-40% din cazuri.

C.2.4.6. Tratamentul HC și CH de etiologie virală HCV**C.2.4.6.1. Modificarea comportamentului****Caseta 18. Modificarea comportamentului pacienților cu HCV C și ciroză hepatică virală C**

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

C.2.4.6.2. Tratamentul specific medicamentos antiviral al pacienților cu HC și CH de etiologie HCV**Caseta 19. Principii de tratament antiviral a pacienților cu HCV C și ciroză hepatică virală C**

- Alegerea opțiunii terapeutice antivirale individuale se face comisional la nivelul comisiei naționale.
- La prescrierea medicamentelor se ține cont de severitatea bolii hepatice, gradului fibrozei, de genotipul viral, precum și de contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase stipulate în Rezumatul Caracteristicilor Produsului, precum și de prezența comorbidităților.
- Tratamentul antiviral se indică comisiei specializată al MS RM conform fișierul pacientului completat de către medicii gastroenterologi/hepatologi și medici specialiști de boli infecțioase sau medici interniști educați în domeniul efectuării terapiei

<p>antivirale în raioanele unde specialiști în cauză lipsesc.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Repartizarea pacienților eligibili pentru TAV și preparatelor antivirale se efectuează în centrele specializate conform regulamentului adițional. • Tratamentul antiviral, cu utilizarea noilor scheme IFN-free se efectuează în condiții de ambulatoriu sub supravegherea medicului specialist hepatolog/gastroenterolog, infecționist sau internist instruit se efectuează în centrele specializate conform regulamentului adițional. • Monitorizarea și evaluarea clinico-biologică a pacientului în timpul tratamentului antiviral și evaluarea la finisarea tratamentului revine medicului specialist gastroenterolog/hepatolog și medici specialiști de boli infecțioase sau medici interniști educați în domeniu efectuării terapiei antivirale în raioanele unde specialiștii în cauză lipsesc, în condiții de ambulatoriu se efectuează în centrele specializate conform regulamentului adițional.

C.2.4.6.2.1 Principii de tratament a pacienților cu HC și CH de etiologie HCV

Tabelul 10. Indicațiile tratamentului antiviral al hepatitei cronice C.
Cine necesită tratament și când?

Indicații de tratament	Grupul de pacienți
Tratamentul este indicat:	<ul style="list-style-type: none"> • Tuturor pacienților naivi și celor ce au administrat anterior terapie antivirală cu patologie hepatică compensată și decompensată
Tratamentul este indicat urgent	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu nivel de fibroză avansată (F3) sau ciroză (F4) compensată
Tratamentul este indicat prioritar	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu coinfecție HIV • Pacienții cu coinfecție VHB • Pacienții cu indicație la transplant hepatic • Pacienții cu recurența HCV post-transplant • Pacienții cu manifestări extrahepatice semnificative • Persoane cu risc crescut de transmitere HCV
Tratamentul este justificat	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu nivel moderat de fibroză (F2) în cazul contraindicației la interferon și/sau boli asociate hematologice/autoimune
Tratamentul poate fi amânat	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții fără sau cu boală hepatică ușoară (F0-F1) și nici una din manifestările extrahepatice menționate mai sus
Tratamentul nu este recomandat	<ul style="list-style-type: none"> • Pacienții cu speranța de viață limitată din cauza comorbidităților non-hepatice asociate

Caseta 20. Contraindicațiile tratamentului antiviral cu interferoni în HCV C

Absolute:

- Depresie necontrolată, psihoze, epilepsie.
- Boli autoimune.
- Scorul Child-Pugh B 7 și mai multe puncte.
- Gravitatea sau cuplurile care nu doresc să facă o contracepție adecvată.
- Boli concomitente grave, așa ca insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială necontrolată, DZ necontrolat, BPCO.

Pacienții cu contraindicații absolute nu trebuie să primească terapia antivirală (A1).

Relative:

- Indicii cercetărilor biochimice – datele de laborator ale sângelui modificate:
 - hemoglobina (Hb) < 130 g/l pentru bărbați și Hb < 120 g/l pentru femei
 - neutrofile < 1500 x 10⁶ /l
 - trombocite < 90 x 10⁹ /l
 - creatinina serică >1,5 mg/dl.
- Cardiopatie ischemică pronunțată, boli ale glandei tiroide netratate.

Tabelul 11. Medicamentele înregistrate și aprobate în UE pentru tratamentul etiologic al infecției cu VHC în 2015:

Produsul	Forma de prezentare	Posologia
PegIFN-α2a	Soluție pentru injectare ce conține 180, 135 sau 90 μg de Peginterferonum alfa-2a	Subcutanat, săptămânal, 180μ (sau mai puțin dacă e necesară reducerea dozei)
PegIFN-α2b	Soluție pentru injectare ce conține 50 μg per 0,5 ml de Peginterferonum alfa-2b	Subcutanat, săptămânal, 1,5 μg/kg (sau mai puțin dacă e necesară reducerea dozei)
Ribavirinum	Capsule ce conțin 200 mg de ribavirinum	2 capsule dimineața și trei seara dacă masa corpului <75 kg sau trei capsule dimineața și trei seara dacă masa corpului ≥75 kg

Sofosbuvir	Tablete ce conțin 400 mg de Sofosbuvir	O singură tabletă zilnic (dimineața)
Simeprevirumum	Capsule ce conțin 150 g de Simeprevirumum	O singură capsula zilnic (dimineața)
Daclatasvir*	Tablete ce conțin 30 sau 60 mg de Daclatasvir	O singură tableta zilnic (dimineața)
Sofosbuvir/ Ledipasvir*	Tablete ce conțin 400 mg de Sofosbuvir și 90 mg de Ledipasvir	O singură tableta zilnic (dimineața)
Paritaprevir*/ Ombitasvir*/ Ritonavirumum	Tablete ce conțin 75 mg de paritaprevir, 12,5 mg de Ombitasvir și 50 mg de Ritonavirumum	Două tablete zilnic (dimineața)
Dasabuvir*	Tablete ce conțin 250 mg de dasabuvir	O singură tabletă de două ori în zi (dimineața și seara)

*Preparatele Daclatasvir, Ledipasvir, Paritaprevir, Ombitasvir nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în Republica Moldova

Metode terapeutice alternative patogenetice	Indicații	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
Acidum ursodeoxycholicum	Efecte: hepatoprotector și anticoléstatic.	10-15 mg/kg masă corp, 3 luni, 2 ori/an
Silimarinum*	Îmbunătățirea calității vieții subiecților infectați cu VHC	420-1000 mg zilnic, 2-3 luni, 2 ori/an

*Eficacitatea medicamentului a fost dovedită în studii randomizate double-blind controlate cu utilizarea placebo (Zongguo Yang, Liping Zhuang, Yunfei Lu, Qingnian Xu, Xiaorong Chen. Effects and Tolerance of Silymarin (Milk Thistle) in Chronic Hepatitis C Virus Infection Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials BioMed Research International, V. 2014 (2014), Article ID 941085, 9 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/941085>)

Tabelul 12. Lista de intervenții și de servicii recomandabile în tratamentul ambulatoriu

Metode terapeutice	Indicații	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
În unele cazuri: la prezența efectelor adverse sau a contraindicațiilor la preparatele antivirale, pacienților nonrespondenți sau parțial respondenți la terapia antivirală, în lipsa preparatelor antivirale, li se va recomanda terapia cu hepatoprotectoare:		
Ademetioninum	Efecte: hepatoprotector, anticoléstatic, dezintoxicant	400-1600 mg/zi, 2 săptămâni, 2-3 ori/an
Phospholipidum	Efecte: membranostabilizator, de detoxificare, antisteatozic	1-2 caps. (300-600 mg) de 3 ori pe zi, 3-6 luni/an
Pentoxifyllinum**	Efecte: hepatoprotector și antifibrotic la pacienții cu steatoza hepatică și steatohepatite	100-200 mg x 3 ori/zi sau 400 mg (forma retard) x 1-2 ori/zi, 2-3 luni, 2 ori/an
Pacovirinum**	Efecte: hepatoprotector, posibilă acțiune antivirală indirectă	1-2 caps. 2 ori/zi, 6-12 luni
Soluție alcoolică BioR**	Efecte: antioxidant, imunoreglator și membranostabilizator	1,0 i.m. sau formă capsulată, câte 5 mg de 2 ori pe zi

** Eficacitatea medicamentelor este dovedită în studii locale.

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

Tabelul 13. Lista intervențiilor și serviciilor recomandabile pentru tratament în spital*

Metode terapeutice	Indicații	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
Aminoacizi	La pacienții cu ciroză hepatică. Efect hepatoprotector, corecția dezechilibrului aminoacizilor	Aminoacizii în combinație (cu cantitatea joasă de tirozină, triptofanum, metionină, fenilalanină, elaborate special pentru pacienți cu patologie hepatică) 10%, 500 ml i.v., perfuzii Aminoacizi în combinație (cu cantitatea joasă de tirozină, triptofanum, metionină, fenilalanină, elaborate special pentru pacienți cu patologie hepatică) 500 ml i.v., perfuzii Arginini aspartas: 250 ml i.v., perfuzii sau 1-2 g/zi (1-2 fiole buvabile, <i>per os</i>)
Acidum ursodeoxycholicum*	La pacienții cu sindrom colestatic	10-15 mg/kg masă corp, până la externare

Ademetioninum	Efecte: hepatoprotector, antiolestatic, dezintoxicant	400-800 mg/zi i.v. sau i.m., apoi <i>per os</i> 400-1600 mg/zi
Phospholipidum	La pacienții cu sindrom metabolic asociat. Efecte: membranostabilizator, de detoxificare, antisteatozic	300-600 mg i.v. sau câte 1-2 capsule de 3 ori pe zi, <i>per os</i> .
Pentoxifyllinum***	la pacienții cu steatohepatita alcoolică/toxică	câte 5 ml – 100 mg, dizolvate în 250-500 ml soluție de NaCl de 0,9%, perfuzii i/v – 5-6 zile

Notă: * Tratamentul patogenetic și sindromal al cirozei hepatice cu/fără complicații cu/fără manifestări extrahepatice se efectuează conform protocolului național corespunzător.

C.2.4.6.3. Principii de tratament medicamentos a HC și CH de etiologie HCV

C.2.4.6.3.1. Tratament antiviral [1, 3, 6, 7, 15, 21, 24]

Caseta 20. Scopurile și țintele finale ale terapiei HCV

- Scopul terapiei este de a vindeca infecția cu VHC, pentru prevenirea evoluției bolii hepatice spre dezvoltarea cirozei hepatice, decompensării cirozei ficatului, dezvoltării HCC, manifestărilor extrahepatice severe și a decesului (A1)
- Ținta finală a terapiei este ARN-VHC nedetectabil prin o metodă moleculară sensibilă (<15 UI/ml) la a 12 săptămână (SVR12) și la a 24 săptămână (SVR24) după finalizarea terapiei antivirale (A1)
- La pacienții cu proces fibrotic avansat și ciroză, eradicarea VHC reduce riscul dezvoltării HCC dar nu-l exclude. La acești pacienți se recomandă evaluarea privind dezvoltarea HCC continuă și după eradicarea HCV (A1)
- La pacienții cu ciroză decompensată, eradicarea HCV reduce necesitățile de transplant hepatic. Impactul eradicării HCV asupra supraviețuirii în termeni medii și de durată lungă nu este cunoscut (B2)

Caseta 21. Evaluarea preterapeutică

- Relația cauzală dintre infecția cu VHC și boala hepatică prezentă ar trebui să fie stabilită (A1)
- Contribuția condițiilor comorbide la progresia bolii hepatice trebuie evaluată și implementate măsurile necesare de corecție (compensare) (A1)
- Severitatea bolii hepatice trebuie să fie apreciată înainte de inițierea terapiei. Identificarea pacienților cu ciroză este de o importanță primordială, aceasta determinând prognosticul și schema de tratament necesară care poate fi ulterior modelată (A1)
- Inițial, stadiul de fibroză poate fi determinat prin metode non-invasive, biopsia hepatică fiind rezervată cazurilor incerte sau când se suspectă etiologie aditională (A1)
- Detecția și cuantificarea ARN-VHC trebuie să fie efectuată de către o metodă înalt sensibilă cu un prag de determinare de <15 UI/ml (A1)
- Genotipul HCV și subtipul genotipului 1 (1a/1b) trebuie să fie determinat înainte de inițierea terapiei aceasta determinând schema de terapie indicată (A1)

Caseta 22. Indicațiile pentru tratamentul antiviral în HC și CH de etiologie virală C

- Toți pacienții cu patologie hepatică cronică compensată sau decompensată determinată de prezența VHC, care n-au administrat (naivi) anterior terapie antivirală sau au administrat anterior sunt candidați potențiali la tratament antiviral (A1)
- Tratamentul pacienților ce manifestă stadiu avansat al fibrozei sau prezența cirozei (F3-F4 conform scorului METAVIR) se consideră prioritar (A1)
- Pacienții cu ciroză decompensată (clasa Child-Pugh B sau C) ar trebui să fie tratați în mod urgent conform schemei *IFN-free* (A1)
- Tratamentul ar trebui considerat prioritar în pofida nivelului fibrozei F2-4 la pacienții cu coinfecție cu HIV sau cu VHB, la pacienții pre-transplant sau post-transplant hepatic, pacienților cu manifestări extrahepatice severe (hematologice, autoimune, reumatologice, nefrologice, etc.) (A1)
- Tratamentul trebuie considerat prioritar în pofida nivelului fibrozei pentru pacienții ce manifestă risc de transmitere a VHC (B1)
- Tratamentul se consideră justificat la pacienții cu fibroză moderată (scorul METAVIR F2) (A2)
- La pacienții fără afectare hepatică sau cu afectare ușoară hepatică (scorul METAVIR F0-1) și în absența manifestărilor extrahepatice sus-menționate, indicația pentru tratament și durata pot fi individualizate (B1)
- Tratamentul nu este recomandat la pacienții cu speranța de viață mică datorată comorbidităților non-hepatice (B1)

Caseta 23 Tratamentul pacienților cu infecția VHC fără ciroză sau cu prezența cirozei compensate (Child-Pugh A)

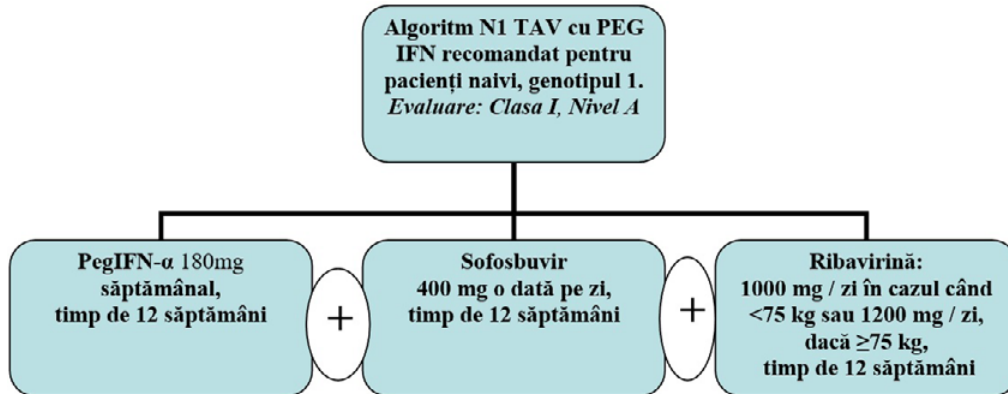
- Indicațiile privind tratamentul HCV la pacienții cu/fără coinfecție HIV sunt identice (A1)
- Schemele *IFN-free* în pofida costurilor, dacă sunt disponibile sunt alegerea de elecție la pacienții cu monoinfecție cu VHC sau coinfecție HIV, fără ciroză sau în prezența cirozei compensate (Child-Pugh A) sau decompensate (Child-Pugh B sau C) dat fiind efectul antiviral, tolerabilitatea și simplitatea în folosire (A1)
- Aceleași scheme *IFN-free* pot fi administrate atât în monoinfecție cu VHC cât și în cazul coinfecției HIV, rezultatele terapiei s-au dovedit a fi identice (A1)

C.2.4.6.3.2. Scheme terapeutice de tratament antiviral a infecției cu VHC, genotip 1 – cu utilizarea PEG IFN

Până la anul curent 2015, șase variante de tratament sunt disponibile pentru pacienții cu infecția cu VHC genotip 1, dintre acestea se determină două scheme ce includ IFN și patru scheme IFN-free. **Combinatia dintre Sofosbuvir și Ribavirinum nu este indicată pacienților cu HCV genotip 1.** În situațiile în care nici una dintre schemele menționate nu sunt disponibile, se acceptă și utilizarea dublei terapii cu PegIFN- α și Ribavirinum sau tripla terapie PegIFN- α , Ribavirinum și fie Tealprevirum, sau Boceprevirum la pacienții care au șanse de a răspunde la terapia dată până la apariția posibilității de administrare a schemelor cu DAAs.

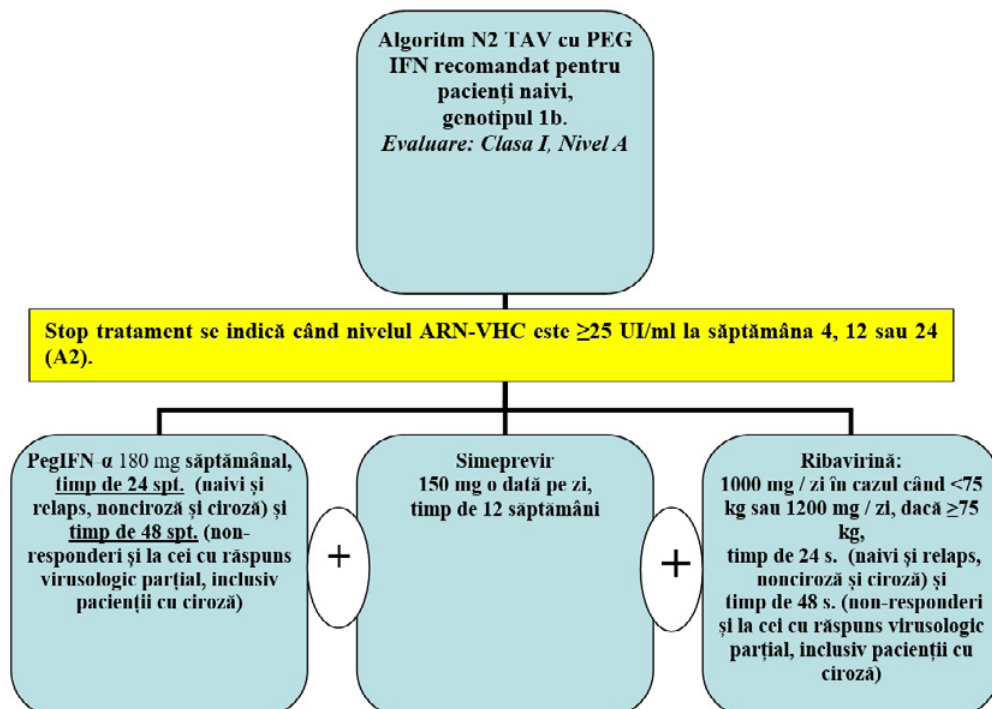
Caseta 24. Scheme terapeutice ce includ utilizarea PegIFN. Opțiunea 1.

- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 1 pot fi tratați cu o combinație din PegIFN- α săptămânal, Ribavirinum cu utilizare zilnică în doză, dependent de masa corp (1000 sau 1200 mg/zi la pacienții < 75kg sau \geq 75 kg, respectiv) și Sofosbuvir zilnic (400mg) cu durata 12 săptămâni (A1).



Caseta 25. Scheme terapeutice ce includ utilizarea PegIFN. Opțiunea 2.

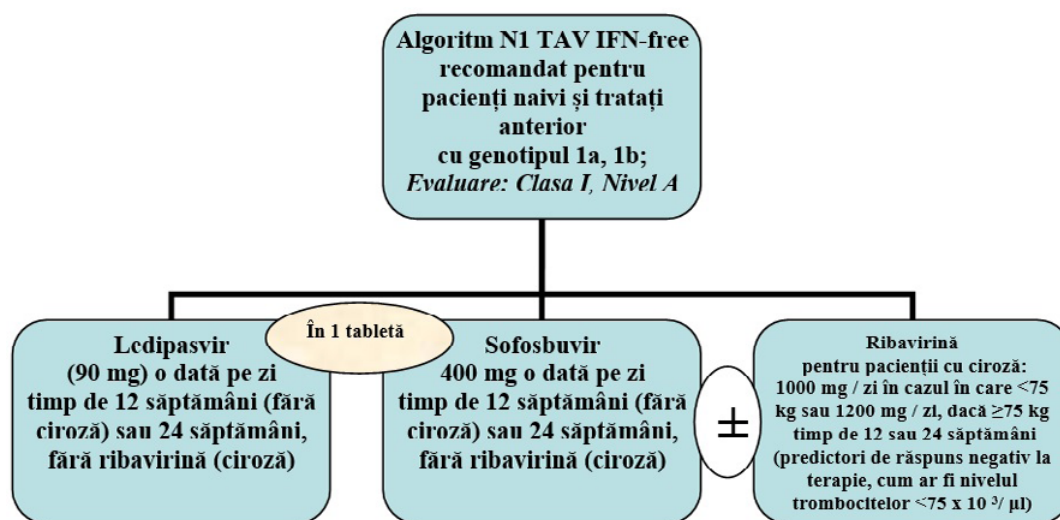
- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 1 pot fi tratați cu o combinație din PegIFN- α 180mg săptămânal, Ribavirinum cu utilizare zilnică (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau \geq 75kg respectiv) și Simeprevirum zilnic (150mg) (A1).
- Această combinație nu este indicată pacienților infectați cu subtipul 1a la care a fost detectată substituția Q80K în cadrul protezei secvențiale NS3 la inițierea investigației (analiza directă a secvențialității)** (A1).
- Simeprevirumul ar trebui administrat în combinație cu PegIFN- α și Ribavirinum timp de 12 săptămâni. PegIFN- α și Ribavirinum continuă să fie administrate încă 12 săptămâni (durata totală a tratamentului fiind de 24 săptămâni) la pacienții naivi sau la cei ce au prezența relapsului, inclusiv, pacienții cirofici, și cu administrare adițională de 36 săptămâni (durata totală a tratamentului 48 săptămâni) la non-responderi și la cei cu răspuns virusologic parțial, incluzând pacienții cirofici (B1)
- Nivelul ARN-VHC ar trebui să fie monitorizat în timpul tratamentului. **Stoparea tratamentului se indică când nivelul ARN-VHC este \geq 25 UI/ml la săptămâna 4, 12 sau săptămâna 24** (A2).



C.2.4.6.3.3. Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției VHC genotip 1 cu utilizarea schemelor IFN-free

Caseta 26. Genotip 1, opțiunea 1

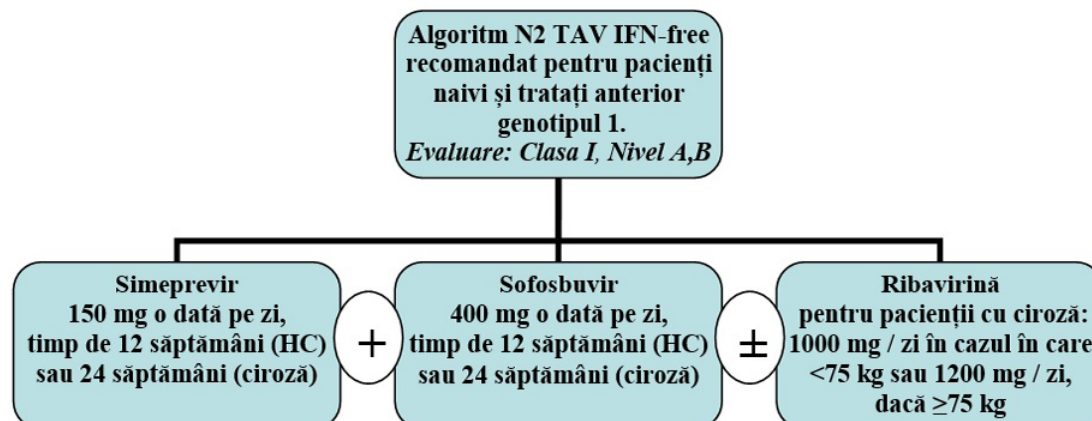
- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 1 pot fi tratați prin schema IFN-free cu doza fixă, prin combinația **Sofosbuvir 400 mg și Ledipasvir 90 mg** în cadrul unei singure pastile, administrate o dată pe zi, prin administrare zilnică (A1).
- Pacienții **non-cirofici, inclusiv cei naivi și cei care au administrat anterior tratament antiviral** trebuie să fie tratați cu combinația dată cu doza fixă fără Ribavirinum cu durata **12 săptămâni** (A1).
- Durata tratamentului poate fi micșorată la **8 săptămâni în cazul pacienților naivi non-cirofici dacă nivelul inițial al ARN-VHC ≤ 6 mln.** (6.8 log) UI/ml. Acest lucru ar trebui îndeplinit cu mare precauție, în special la pacienții cu stadiul F3 al fibrozei prin demonstrarea veridicității și acurateții aprecierii ARN-VHC, rezultatele studiilor au demonstrat că durata de 8 săptămâni a tratamentului e suficientă pentru obținerea unor rate înalte ale RVS (B1).
- Pacienții cu **ciroză compensată**, inclusiv cei naivi și cei ce au administrat anterior tratament antiviral trebuie să fie tratați cu combinația dată cu doza fixă și cu **Ribavirinum** (1000 sau 1200 mg la pacienții <75 kg sau ≥ 75 kg respectiv) cu durata **12 săptămâni** (A1).
- Pacienții cu **ciroză compensată** care au **contraindicații privind utilizarea ribavirinei** sau cu toleranța scăzută la aceasta ar trebui să administreze combinația din doze fixe de Sofosbuvir și Ledipasvir cu durata **24 săptămâni** (A1).
- Durata de tratament prin utilizarea combinației dintre **Sofosbuvir cu Ledipasvir** cu doze fixe și **Ribavirinum** poate fi prolongată până la **24 săptămâni la pacienții cu ciroză compensată ce anterior au administrat terapie antivirală și au predictorii de răspuns negativ** la terapie, cum ar fi nivelul trombocitelor $<75 \times 10^3 / \mu\text{l}$ (B2).



*Preparatul Ledipasvir nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în Republica Moldova

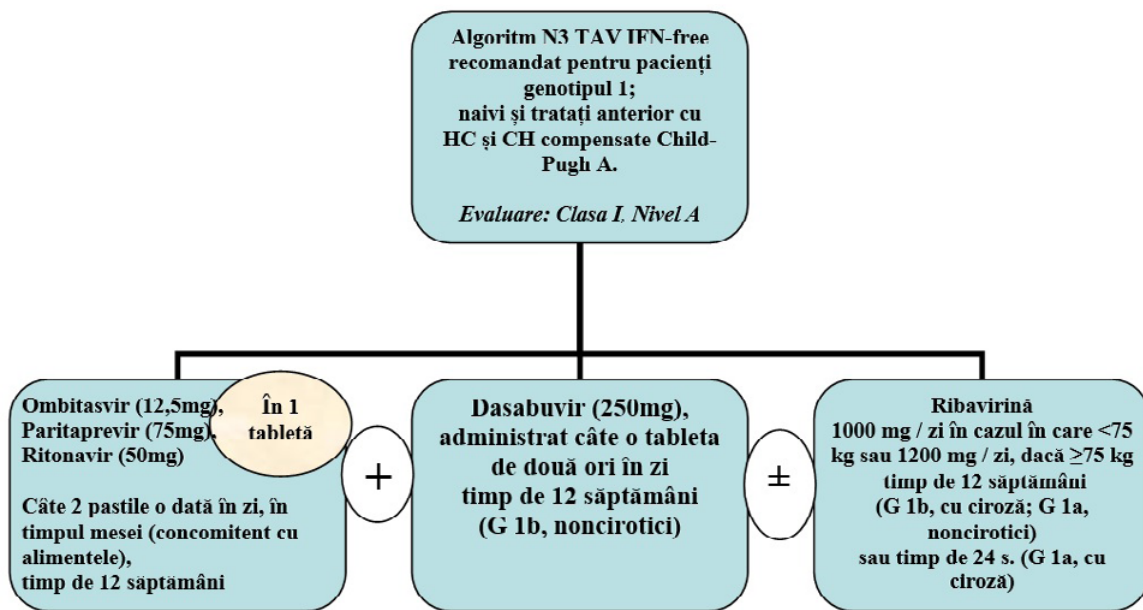
Caseta 27. Genotip 1, opțiunea 2

- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 1 pot fi tratați prin schema IFN-free cu administrare zilnică de **Sofosbuvir (400mg) și Simeprevirum (150mg)** cu durata **12 săptămâni** (A1)
- În baza datelor utilizării altor scheme **IFN-free pacienților cu ciroză**, se recomandă de asociat suplimentar **Ribavirinum** administrată zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥ 75 kg respectiv) (B1)
- La pacienții cu **ciroză compensată care prezintă contraindicații în utilizarea ribavirinei**, prelungirea duratei de tratament la **24 săptămâni** trebuie să fie luată în considerație (B1)

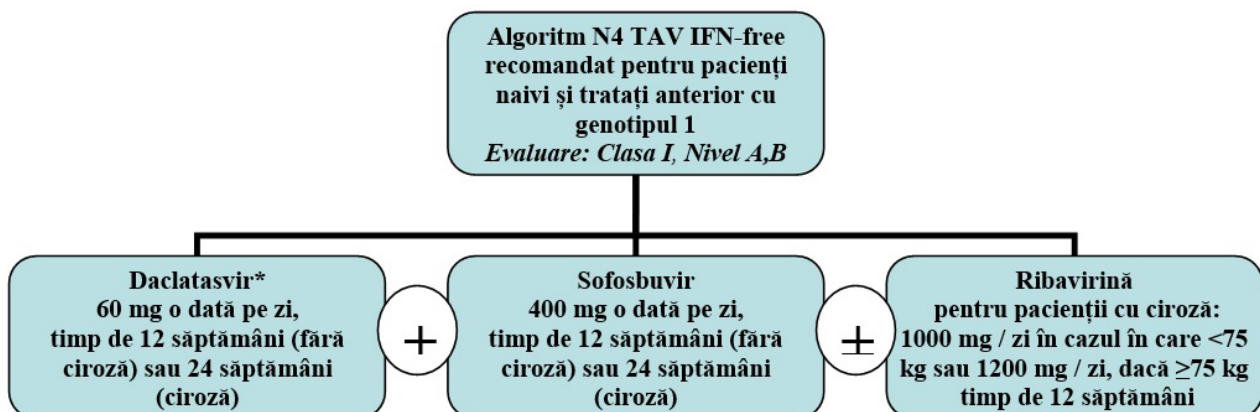


Caseta 28. Genotip 1, opțiunea 3

- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 1 pot fi tratați prin schema IFN-free ce conține o combinație cu doze fixe de **Ombitasvir** (12,5mg), **Paritaprevir** (75mg), și **Ritonavirum** (50mg) încadrate într-o singură pastilă, și se administrează câte 2 pastile o dată în zi, în timpul mesei (concomitent cu alimentele) și **Dasabuvir** (250mg), administrat câte o tableta de două ori în zi (A1).
- **Această combinație se recomandă numai la pacienții cu HC și ciroză hepatică compensată Child-Pugh A, și nu se recomandă pacienților cu boală hepatică severă cu scorul Child-Pugh B, C**
- Pacienții infectați cu subtipul **1b non-cirofici** ar trebui să primească combinația pentru **12 săptămâni fără Ribavirinum** (A1).
- Pacienții infectați cu **subtipul 1b cu ciroză** ar trebui să primească aceasta combinație **12 săptămâni în asociere cu Ribavirinum** administrate zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) (A1)
- Pacienții infectați cu **subtipul 1a non-cirofici** ar trebui să primească aceasta combinație **12 săptămâni în asociere cu Ribavirinum** administrate zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) (A1)
- Pacienții infectați cu **subtipul 1a cu ciroză** ar trebui să primească aceasta combinație **24 săptămâni** în asociere cu Ribavirinum administrate zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) (A1)

**Caseta 29. Genotip 1, opțiunea 4**

- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 1 pot fi tratați prin schema IFN-free cu administrarea zilnică de **Sofosbuvir** (400mg) și **Daclatasvir** (60mg) cu durată **12 săptămâni** (A1)
- În baza datelor utilizării altor scheme IFN-free pacienților cu ciroză, se recomandă de asociat suplimentar **Ribavirinum** administrat zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg, respectiv) (B1)
- La pacienții cu ciroză ce prezintă contraindicații în utilizarea ribavirinei, extinderea duratei la **24 săptămâni** trebuie să fie luată în considerație (B1)



*Preparatul Daclatasvir nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor.

Notă: 1. Evaluarea pentru pacienții cu ciroză este clasa IIa, Nivel B.

2.* Doza de Daclatasvir poate fi modificată, fiind necesară creșterea sau scăderea dozei atunci când sunt utilizate concomitent cu inductori și inhibitori ai citocromului P450 3A / 4, respectiv.

Caseta 30. Nu este recomandat pentru genotipul 1a sau 1b (<http://www.hepatitisc.uw.edu/browse/all/core-concepts>):

- Sofosbuvir (monoterapia) și Ribavirinum timp de 24 săptămâni.

Evaluare: Clasa IIb, Nivel A

- Peginterferon plus Ribavirinum cu sau fără Sofosbuvir, Simeprevirum, Tealprevirum, sau Boceprevirum pentru 12-48 săptămâni.

Evaluare: Clasa IIb, Nivel A

- Monoterapie cu peginterferon, cu Ribavirinum, sau cu un medicament antiviral direct.

Evaluare: Clasa III, Nivel A

C.2.4.6.3.4. Scheme terapeutice de tratament a infecției cu VHC, genotip 2

Opțiunea de elecție, de primă linie, în tratamentul infecției cu VHC, genotip 2 se consideră a fi combinația **IFN-free: Sofosbuvir și Ribavirinum**. Alte opțiuni se utilizează într-o pondere mică, la pacienții non-responderi pentru opțiunea de elecție. În cazul în care schemele IFN-free nu sunt disponibile, combinația **PegIFN-a și Ribavirinum** poate fi utilizată în conformitate cu recomandările EASL precedente.

Caseta 31. Genotip 2, opțiunea 1

- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 2 trebuie să fie tratați cu **Ribavirinum** administrat zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) și administrare zilnică de **Sofosbuvir** (400mg) **12 săptămâni** (A1)
- Schema dată poate fi prelungită până la **16-20 săptămâni la pacienții cu ciroză**, în special **dacă au administrat anterior terapie antivirală** (B1)

Caseta 32. Genotip 2, opțiunea 2

- Pacienții **cu ciroză și/sau cei ce au administrat anterior terapie antivirală** pot fi tratați cu **PegIFN-α** săptămânal, **Ribavirinum** administrat zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) și **Sofosbuvir** (400mg) zilnic cu durată **12 săptămâni** (B1)

Caseta 33. Genotip 2, opțiunea 3

- Pacienții **cu ciroză și/sau cei ce au administrat anterior terapie antivirală** pot fi tratați cu scheme IFN-free, **Sofosbuvir** (400mg) zilnic și **Daclatasvir** (60mg) cu durată **12 săptămâni** (B1)

C.2.4.6.3.5. Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției cu VHC, genotip 3

Caseta 34. Recomandări de tratament antiviral în genotipul 3

Există trei opțiuni terapeutice care sunt disponibile în cadrul infecției cu VHC, genotip 3. Combinația Sofosbuvir - Ribavirinum se consideră suboptimală, mai ales la pacienții cu ciroză care au înregistrat eșec la IFN și Ribavirinum.

În tratamentul infecției cu VHC, genotip 3 s-a dovedit a fi utilă **tripla combinație cu PegIFN-α, Ribavirinum și Sofosbuvir**.

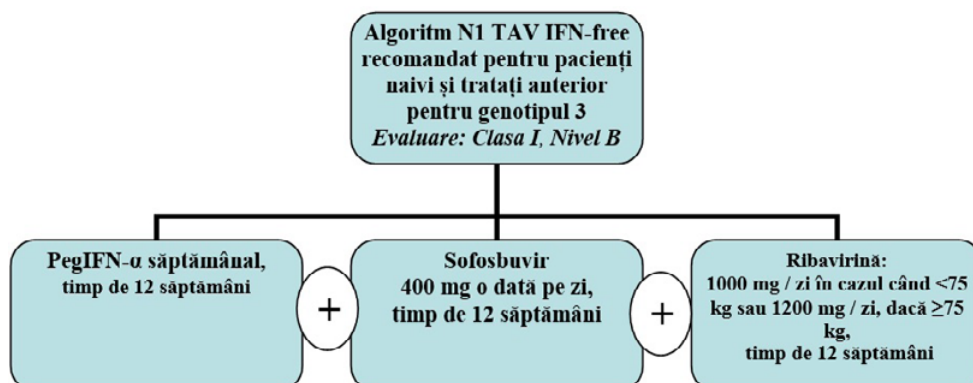
Combinația ce conține **Sofosbuvir și Dacaltasvir cu/fără Ribavirinum** prezintă o altă schemă promițătoare de tratament.

Ledispavirul este considerat un agent mai puțin potent decât Daclatasvirul in vitro în prezența genotipului 3. De aceea combinarea Sofosbuvir - Ledispavir nu este recomandată pacienților cu genotipul 3.

În caz de indisponibilitate a schemelor date se acceptă și utilizarea PegIFN-α și Ribavirinum conform recomandărilor precedente EASL.

Caseta 35. Genotip 3, opțiunea 1

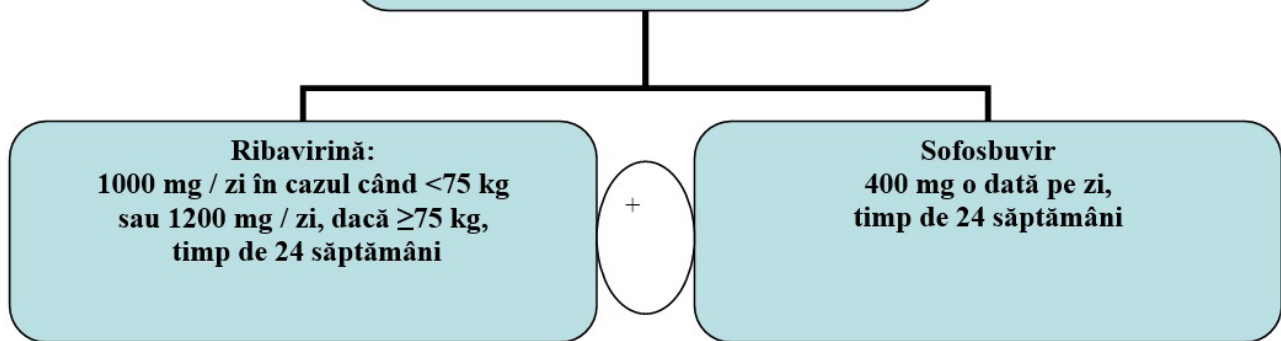
- Pacienții cu infecție cu VHC, genotip 3 pot fi tratați cu **PegIFN-α** săptămânal, **Ribavirinum** administrat zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) și **Sofosbuvir** (400mg) zilnic cu durată **12 săptămâni** (B1).
- Aceasta combinație este o metodă optimă la pacienții ce nu au reușit să obțină răspuns viral susținut (RVS) după administrarea de Sofosbuvir plus Ribavirinum (B1).



Caseta 36. Genotip 3, opțiunea 2

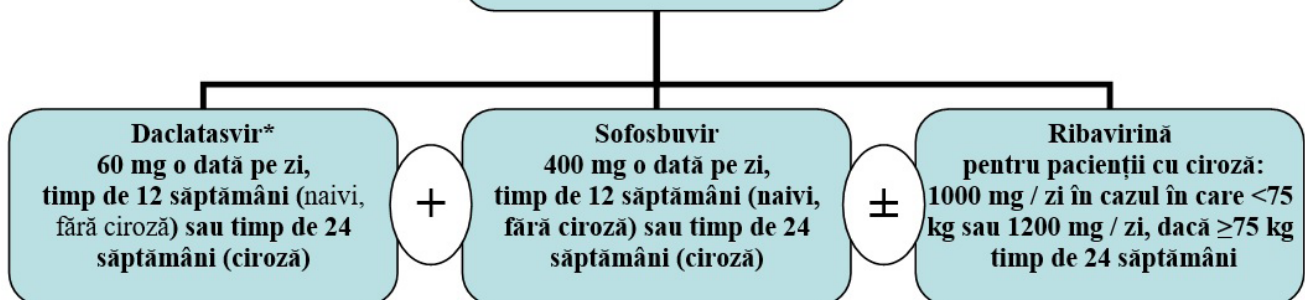
- Pacienții cu infecție cu VHC, genotip 3 pot fi tratați cu **Ribavirinum** administrat zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) și **Sofosbuvir** (400mg) zilnic cu durată 24 săptămâni (B1)
- Această schemă terapeutică este **suboptimală în cazul pacienților cu ciroză care au primit anterior terapie antivirală sau în cazul pacienților care au eșuat în obținerea RVS după schema cu Sofosbuvir plus Ribavirinum**. Acești pacienți ar trebui să fie incluși în o schemă alternativă de tratament. (B1)

Algoritm N2 TAV IFN-free recomandat pentru pacienți naivi și tratați anterior în genotipul 3, pentru pacienți nonciroză, care nu au urmat anterior tratament cu Sofosbuvir + Ribavirină
Evaluare: Clasa I, Nivel B

**Caseta 37. Genotip 3, opțiunea 3**

- Pacienții **naivi, fără ciroză** pot fi tratați prin utilizarea **Sofosbuvir** (400mg) zilnic și **Daclatasvir** (60 mg) zilnic, fără PegIFN, cu durată 12 săptămâni (A1).
- Pacienți **cu ciroză**, atât naivi, cât și cei care anterior au administrat terapie antivirală ar trebui să primească combinația dată, plus **Ribavirinum** zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) timp de 24 săptămâni (B1).

Algoritm N3 TAV IFN-free recomandat pentru pacienți naivi și tratați anterior pentru genotipul 3
Evaluare: Clasa I, Nivel A,B

**C.2.4.6.3.6. Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției VHC genotip 4**

Până la moment sunt disponibile șase opțiuni terapeutice ale pacienților cu infecția cu VHC genotip 4, două **regimuri care conțin IFN** și patru scheme **IFN-free**. În caz de indisponibilitate a schemelor date se **acceptă și utilizarea PegIFN-α și Ribavirinum conform recomandărilor precedente EASL**.

Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției cu VHC genotipul 4 cu conținut de Peg-IFN**Caseta 38. Genotip 4, opțiunea 1**

- Pacienții cu infecție VHC genotip 4 pot fi tratați cu **PegIFN-α** săptămânal, **Ribavirinum** administrat zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) și **Sofosbuvir** (400mg) zilnic cu durată 12 săptămâni (B1)

Caseta 39. Genotip 4, opțiunea 2

- Pacienții cu infecție VHC genotip 4 pot fi tratați cu **PegIFN- α** săptămânal, **Ribavirinum** administrat zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥ 75 kg respectiv) și **Simeprevirum** (150mg) zilnic (B1).
- **Simeprevirum** ar trebui administrat **12 săptămâni** în combinație cu **PegIFN- α** și **Ribavirinum**. Ulterior **PegIFN- α** și **Ribavirinum** trebuie administrate **încă 12 săptămâni (durata totală a tratamentului 24 săptămâni)**, la **tratamentul pacienților naivi și la cei ce au înregistrat relaps, inclusiv la cei cu ciroză**, adițional sunt necesare **încă 36 săptămâni de dublă terapie (durata totală a tratamentului 48 săptămâni)** de elecție în cazul **nonresponderilor sau parțial responderi, inclusiv în ciroză** (B1)
- Nivelul ARN-VHC ar trebui să fie monitorizat pe toată durata tratamentului. Stoparea tratamentului se indică când nivelul ARN-VHC este >25 UI/ml la săptămână 4, 12 sau săptămână 24 (A2)

Scheme terapeutice de tratament antiviral al infecției cu VHC genotipul 4 IFN-free**Caseta 40. Genotip 4, opțiunea 1**

- Pacienții cu infecția cu VHC **genotip 4** pot fi tratați prin schema IFN-free cu doza fixă, prin combinația **Sofosbuvir 400mg și Ledipasvir 90mg**, doza fixă, în cadrul unei singure pastile, prin administrare zilnică (A1).
- Pacienții **non-cirofici**, inclusiv cei naivi și cei ce au administrat anterior tratament antiviral ar trebui să fie tratați cu combinația dată, cu doza fixă fără Ribavirinum cu durata 12 săptămâni (A1).
- În conformitate cu datele obținute în studiul infecției cu VHC genotip 1 **pacienții cu ciroză compensată**, inclusiv cei naivi și cei ce au administrat anterior tratament antiviral ar trebui să fie tratați cu combinația cu doza fixă cu durata 12 săptămâni și **Ribavirinum** (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥ 75 kg respectiv) (B1).
- Pacienții cu **ciroză compensată ce au contraindicații privind utilizarea ribavirinei sau cu toleranța scăzută la aceasta** ar trebui să administreze combinație din doze fixe de **Sofosbuvir și Ledipasvir** cu durata 24 săptămâni fără Ribavirinum (B1)
- În conformitate cu datele obținute în studiul infecție HCV genotip 1, durata de tratament prin utilizarea combinației din Sofosbuvir, Ledipasvir și Ribavirinum cu doze fixe poate fi prelungită până la 24 săptămâni la pacienții ce anterior au administrat terapie antivirală cu ciroză compensată și răspuns predictor negativ la terapie, cum ar fi nivelul trombocitelor <75x10³/ μ l (B1)

Caseta 41. Genotip 4, opțiunea 2

- Pacienții fără ciroză, cu infecția cu VHC genotip 4 pot fi tratați prin schema **IFN-free**, cu combinația de **Ombitasvir (12,5mg), Paritaprevir (75mg) și Ritonavirum (50 mg)** prezente în cadrul unei singure pastile (2 tab/zi, în timpul mesei) și Ribavirinum (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥ 75 kg respectiv), cu durata **12 săptămâni**, fără dasabuvir (A1).
- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 4, cu **ciroză** pot fi tratați prin schema **IFN-free**, cu combinația de **Ombitasvir (12,5mg), Paritaprevir (75mg) și Ritonavirum (50 mg)** prezente în cadrul unei singure pastile (2 tab/zi în timpul mesei) și Ribavirinum (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥ 75 kg respectiv), cu **durata 24 săptămâni**, fără dasabuvir, în continuare cu monitorizarea noilor informații (B1).

Caseta 42. Genotip 4, opțiunea 3

- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 4 pot fi tratați prin schema IFN-free cu administrarea zilnică de **Sofosbuvir (400mg) și Simeprevirum (150mg) cu durata 12 săptămâni** (B2)
- Bazându-ne pe alte scheme IFN-free în ciroză, se asociază **Ribavirinum** administrată zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥ 75 kg, respectiv) (B2)
- La pacienții cu ciroză ce prezintă contraindicații în utilizarea ribavirinei, extinderea duratei la 24 săptămâni trebuie să fie luată în considerație (B2)

Caseta 43. Genotip 4, opțiunea 4

- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 4 pot fi tratați prin schema IFN-free cu administrarea zilnică de **Sofosbuvir (400mg) și Daclatasvir (60mg) cu durata 12 săptămâni** (B2)
- Bazându-ne pe alte scheme IFN-free în ciroză, se asociază **Ribavirinum** administrat zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥ 75 kg respectiv) (B2)
- La pacienții cu ciroză ce prezintă contraindicații în utilizarea ribavirinei, extinderea duratei la 24 săptămâni trebuie să fie luată în considerație (B2)

Caseta 44. Genotip 5 și 6, opțiunea 1

Pacienții cu infecția cu VHC, genotip 5 și 6 pot fi tratați cu **PegIFN- α săptămânal, Ribavirinum administrat zilnic** (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥ 75 kg respectiv) și **Sofosbuvir (400mg)** zilnic cu durata 12 săptămâni (B1).

Caseta 45. Genotip 5, opțiunea 2

Pacienții cu infecția cu VHC, genotip 5 și 6 pot fi tratați prin **schema IFN-free** cu doza fixă, prin combinația **Sofosbuvir 400mg și Ledipasvir 90mg în cadrul unei singure pastile**, prin administrare unică zilnică (A1).
Pacienții **non-cirofici**, inclusiv cei naivi și cei ce au administrat anterior tratament antiviral ar trebui să fie tratați cu combinația cu

doza fixă fără Ribavirinum cu durata 12 săptămâni (B1).

În conformitate cu datele obținute în studiul infecție VHC genotip 1 pacienții cu ciroză compensată, inclusiv cei naivi și cei ce au administrat anterior tratament antiviral trebuie să fie tratați cu combinația dată cu doză fixă și Ribavirinum (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) timp de 12 săptămâni (B1).

Pacienții cu ciroză compensată ce au contraindicații privind utilizarea ribavirinei sau cu toleranță scăzută la aceasta trebuie să administreze combinație din doze fixe de Sofosbuvir și Ledipasvir cu durata 24 săptămâni fără Ribavirinum (B1).

În conformitate cu datele obținute în studiul infecției VHC genotip 1, durata de tratament prin utilizarea combinației din Sofosbuvir, Ledipasvir și Ribavirinum cu doze fixe poate fi prolongată până la 24 săptămâni la pacienții ce anterior au administrat terapie antivirală cu ciroză compensată și răspuns predictor negativ la terapie, cum ar fi nivelul trombocitelor $75 \times 10^3 / \mu\text{l}$ (B1).

Caseta 46. Genotip 5, opțiunea 3

- Pacienții cu infecția cu VHC genotip 5 și 6 pot fi tratați prin schema IFN-free cu administrarea zilnică de Sofosbuvir (400mg) și Daclatasvir (60mg) cu durata 12 săptămâni (B1).
- Bazându-ne pe alte scheme IFN-free, în ciroză se asociază Ribavirinum administrat zilnic (1000 sau 1200 mg la pacienții <75kg sau ≥75 kg respectiv) (B1).
- La pacienții cu ciroză ce prezintă contraindicații în utilizarea ribavirinei, extinderea duratei la 24 săptămâni trebuie să fie luată în considerație (B1).

C.2.4.6.3.8. Monitorizarea pacienților pe parcursul tratamentului antiviral

Caseta 47. Monitorizarea eficacității terapiei

- Pentru monitorizarea nivelului ARN-VHC înainte de inițierea terapiei, pe parcursul acesteia cât și după e necesară metoda PCR în regim real time cu limita inferioară de detecție 15 UI/ml (A1).
- În cazul pacienților tratați cu tripla combinație cu PegIFN- α , Ribavirinum și Sofosbuvir cu durata 12 săptămâni, nivelul ARN-VHC ar trebui să fie determinat inițial, la săptămână a 4 și a 12 de terapie (la finalul terapiei), cât și la 12 și 24 săptămâni după finisarea terapiei (A2).
- În cazul pacienților tratați cu tripla combinație cu Peg IFN- α , Ribavirinum și Simeprevirum (12 săptămâni plus 12 sau plus 36 săptămâni cu Peg IFN- α și Ribavirinum) nivelul ARN-VHC trebuie determinat inițial, la săptămâna a 4-a, a 12 și a 24 (finisarea tratamentului la pacienții naivi și cei cu relaps), săptămână 48 (finisarea tratamentului la nonresponderi și la cei cu răspuns parțial), cât și la 12 și 24 săptămâni după finisarea terapiei (A2).
- În cazul pacienților ce se tratează cu scheme IFN-free, nivelul ARN-VHC ar trebui determinat inițial la săptămână a 2-a (evaluarea aderenței), a 4-a, a 12-a sau a 24-a (la finisarea tratamentului la pacienții cu durata 12 săptămâni, respectiv 24) și la săptămână 12 și 24 după finisarea terapiei (A2).

Caseta 48. Reguli de stopare a terapiei

- În caz de utilizare a triplei combinații cu Peg IFN- α , Ribavirinum și Simeprevirum, tratamentul ar trebui întrerupt dacă nivelul ARN-VHC este $\geq 25 \text{ UI/ml}$ la săptămână 4, 12 sau 24 de terapie (A2).
- Ar trebui să se ia în considerație trecerea imediată la un alt agent DAAs și IFN sau scheme IFN-free fără inhibitor de proteaze (B1).
- O creștere de 10 ori a activității alanin aminotransferazei (ALT) la săptămâna 4 ar trebui să determine întreruperea tratamentului. Orice creștere a ALT de mai puțin de 10 ori la săptămâna 4 însoțită de orice slăbiciune, greață, vărsături, icter, sau creșterea semnificativă a bilirubinei, fosfatazei alcaline, sau raportul normalizat internațional ar trebui, de asemenea, întreruperea imediată a terapiei. Creșterea asimptomatică a ALT de mai puțin de 10 ori mai sus de norma la săptămâna 4 trebuie să fie monitorizată și repetată la săptămâna 6 și săptămâna 8. În cazul în care nivelurile rămân persistente ridicate, se consideră întreruperea tratamentului (A).
- Reguli stricte privind alte scheme nu au fost stabilite (A1).

Caseta 49. Monitorizarea siguranței terapiei

- Femeile de vârstă reproductivă și/sau partenerii lor trebuie să utilizeze metode sigure și efective de contracepție în timpul administrării schemelor ce conțin Ribavirinum cât și pentru o perioadă de 6 luni după finisarea tratamentului (A1).
- Pacienții ce primesc dubla terapie cu PegIFN- α și Ribavirinum trebuie monitorizați privind prezența efectelor adverse clinice la fiecare vizită la medic, în timp ce efectele adverse hematologice necesită verificare la săptămână 2 și a 4 de terapie, ulterior la intervale de 4-8 săptămâni (A1).
- În cazul pacienților ce se tratează cu scheme IFN-free monitorizarea analizei generale a sîngelui+trombocitelor, analizelor biochimice, creatininei și calcularea filtrației glomerulare se efectuează la săptămână a 4-a, 12, și/sau 24 la finisarea TAV, aprecierea TSH – la săpt. 12, și/sau 24 la finisarea TAV, mai des monitorizarea se efectuează după necesitate la pacienții supuși TAV cu Ribavirinum pentru excluderea hepatotoxicității (A).
- Funcția renală necesită a fi evaluată regulat la pacienții ce administrează Sofosbuvir (B1).
- În cazul utilizării preparatului Simeprevirum se poate asocia prurit și o creștere a bilirubinei indirecte fără elevarea ALT (A1).

- În cazul utilizării combinației **Ritonavirum** boosted Paritaprevir, Ombitasvir și Datasbuvir rar se poate înregistra elevarea bilirubinei indirecte (A1).
- La pacienții cu insuficiența renală moderată sau severă ce administrează Simeprevirum, Sofosbuvir și Ledipasvir sau Daclatasvir nu este necesar de ajustat doza acestora. Doza corespunzătoare a Sofosbuvirului la pacienții cu RFG <30 ml/min/1,73m² nu este încă stabilită (B2).
- La pacienții cu insuficiența hepatică ușoară, moderată sau severă (Child-Pugh C) ce administrează Sofosbuvir și Ledipasvir sau Daclatasvir nu este necesar de ajustat doza acestora (B2).
- Dat fiind că la pacienții cu insuficiența hepatică severă s-a observat potențarea efectului Paritaprevir, Ombitasvir, siguranța utilizării acestora necesită studii (B2).

Caseta 50. Monitorizarea interacțiunilor medicamentoase

- Pacienții cu **comorbidități** ce necesită administrarea de **preparate concomitente** trebuie să fie evaluați în privința eficacității și toxicității acestora cât și **aprecierea interacțiunilor** medicamentoase pe parcursul terapiei (A1).
- În caz dacă este posibil, e necesar **de exclus co-medicația** pe parcursul terapiei HCV, sau dacă nu e posibil de înlocuit cu un alt medicament alternativ cu potențiale interacțiuni mai minore (B1).

Caseta 51. Măsuri de amplificare a complianței la tratament

- Tratamentul HCV ar trebui să fie oferit de o echipă multidisciplinară cu experiență în aprecierea și tratamentul HCV (A1).
- Pacienții infectați cu HCV ar trebui să fie consiliați privind importanța complianței în obținerea RVS (A1).
- În cazul pacienților cu nivel socio-economic scăzut sau emigranților, serviciu de suport social ar trebui să fie parte componentă a managementului clinic HCV (B2).
- La persoanele utilizatoare active de droguri intravenos, accesul la programe speciale de minimalizare a efectelor e necesar (A1).
- Suportul voluntarilor ar trebui să fie evaluat ca o posibilitate de îmbunătățire a managementului clinic HCV (B2).
- Pacienților se recomandă abținerea de la utilizarea alcoolului pe durata terapiei antivirale. Pacienții ce continuă consumul de alcool în timpul tratamentului ar trebui să li se acorde suport adițional (A1).
- Tratamentul HCV poate fi luat în considerație la pacienții utilizatori activi de droguri, cu condiția dacă ei doresc, sunt apti și complianți de vizite regulate la medic, dar trebuie de evaluat posibile interacțiuni medicamentoase cu medicamente indicate sau nu (A1).

Caseta 52. Monitorizarea post-tratament a pacienților ce obțin RVS

- Pacienții non-cirolici cu RVS ar trebui reevaluați privind nivelul ALT și ARN-VHC la 48 săptămâni posttratament, ulterior înlăturați din lista de evidență (B1).
- Pacienții cu ciroză și pacienții cu fibroză avansată (F3) cu RVS ar trebui să efectueze screening-ul HCC fiecare 6 luni prin USG (B1).
- Ar trebui de efectuat ghiduri privind managementul hipertensiunii portale cu dilatarea varicoasă a venelor în pofida faptului că hemoragia din varice se întâlnește rar la pacienții ce au obținut RVS (dacă sunt evidențiate și alte posibile cauze de boală hepatică sunt prezente și persistă) (A2).
- Pacienții ce continuă utilizarea de droguri nu ar trebui să fie excluși din tratamentul antiviral dat fiind riscul reinfecției (B1).
- Riscul de reinfecție ar trebui explicat indivizilor cu comportament riscant, cu scopul de îmbunătățire a complianței (B1).
- După obținerea RVS, monitoring-ul privind reinfecția HCV prin evaluarea ARN-VHC trebuie efectuat la utilizatori de droguri, bărbați ce întrețin relații sexuale cu alți bărbați, cu comportament riscant (B2).

Caseta 53. Tratamentul repetat în cazul non-responderilor

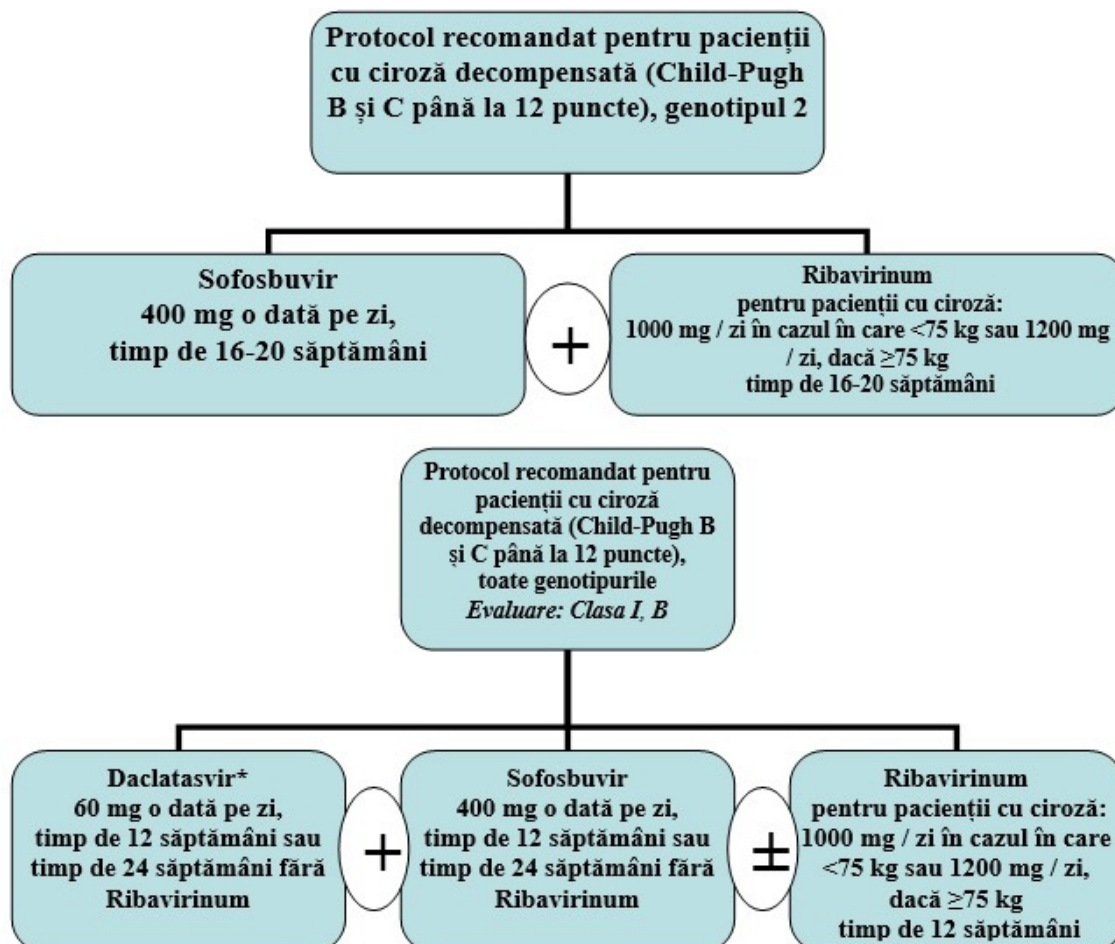
- Pacienții care **nu au răspuns la combinația PegIFN- α și Ribavirinum** trebuie să fie retratați ca tratament naiv, în conformitate cu recomandările prezente în funcție de genotip (A1).
- Pacienții infectați cu HCV **genotip 1 care nu au răspuns la tripla combinație PegIFN- α , Ribavirinum și Tealprevirum/Boceprevirum** ar trebui să fie tratați repetat cu schemele IFN-free Sofosbuvir și Ledipasvir sau Sofosbuvir și Daclatasvir, cu Ribavirinum cu durata 12 săptămâni (A1).
- Recomandările privind retratamentul pacienților după eșecul la preparatele DAAs de generația 2 sunt bazate pe dovezi indirecte și necesită reactualizare (A1)
- Pacienții ce au înregistrat eșec la preparatele HCV generația 2 ce conțin DAA, cu/fără PegIFN- α , cu/fără Ribavirinum, ar trebui tratați cu scheme IFN-free pentru 12 săptămâni cu Ribavirinum conform masa/kg. Extinderea terapiei la 24 săptămâni cu Ribavirinum se poate lua în considerație în special la pacienții cu boala hepatică avansată, inclusiv fibroza (F3) și ciroza (F4) (B2).
- Pacienții ce au înregistrat eșec la Sofosbuvir monoterapie sau în combinație cu Ribavirinum sau PegIFN- α și Ribavirinum pot fi supuși terapiei repetate cu Sofosbuvir plus Simeprevirum (genotipul 1 sau 4), Sofosbuvir plus Daclatasvir (toate genotipurile) sau Sofosbuvir plus Ledipasvir (genotipul 1, 4, 5 și 6) sau cu Ritonavirum boosted Paritaprevir, Ombitasvir și Dasabuvir (genotip 1) sau cu Ritonavirum boosted Paritaprevir, și Ombitasvir (genotip 4) (B2).
- Pacienții infectați cu HCV genotip 1 sau 4 care au înregistrat eșecul la schemele ce includ PegIFN- α , Ribavirinum și Simeprevirum ar trebui să fie retratați cu Sofosbuvir și Daclatasvir sau Ledipasvir (B2).

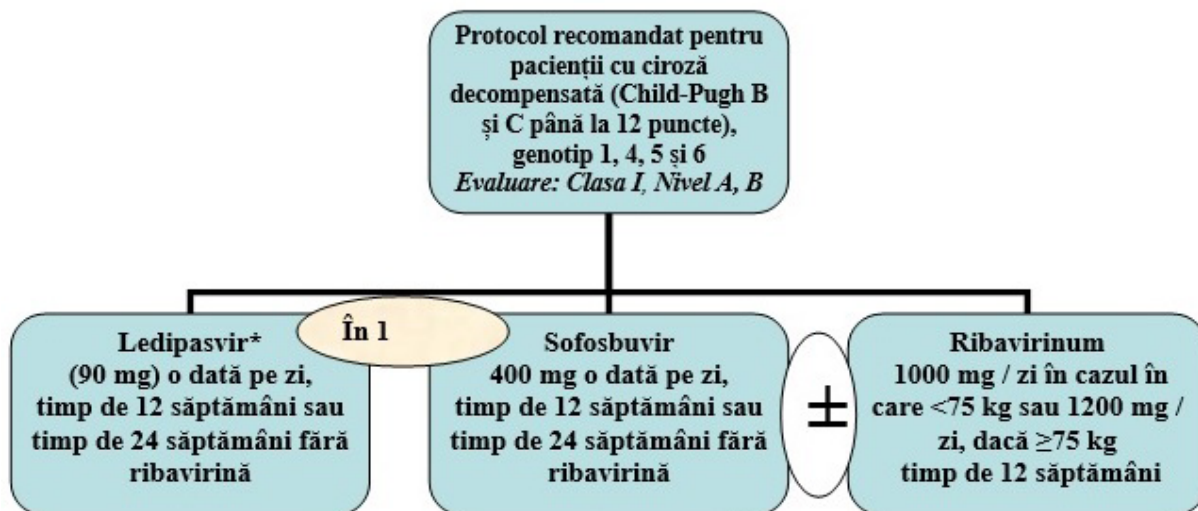
- Pacienții infectați cu HCV care au înregistrat eșec la schemele ce include PegIFN- α , Ribavirinum și Daclatasvir necesită retratament cu Sofosbuvir și Simeprevirum (genotip 1 sau 4). În cazul pacienților infectați cu alte genotipuri se preferă combinația Sofosbuvir și Daclatasvir (genotip 2, 3, 5 și 6) sau Sofosbuvir și Ledipasvir (genotip 5 și 6) (B2).
- Pacienții infectați cu HCV genotip 1 sau 4 care au înregistrat eșec la schemele ce includ Sofosbuvir și Simeprevirum ar trebui să fie retratați cu combinația Sofosbuvir și Daclatasvir sau Ledipasvir (B2).
- Pacienții infectați cu HCV care au înregistrat eșec la schemele ce includ Sofosbuvir și Ledipasvir pot fi retratați cu Sofosbuvir și Simeprevirum (genotip 1 sau 4). În cazul pacienților infectați cu alte genotipuri se preferă combinația Sofosbuvir și Daclatasvir (genotip 2, 3, 5 și 6) sau Sofosbuvir și Ledipasvir (genotip 5 și 6) cu durată 24 săptămâni (B2).
- Pacienții infectați cu HCV genotip 1 care au eșuat la tripla combinație cu Ritonavirum boosted Paritaprevir, Ombitasvir și Dasabuvir necesită retratament cu regimurile bazate pe Sofosbuvir, Sofosbuvir și Simeprevirum, Sofosbuvir și Daclatasvir sau Sofosbuvir și Ledipasvir (B2).
- Pacienții infectați cu HCV genotip care au înregistrat eșec la dubla combinație cu Ritonavirum boosted Paritaprevir, Ombitasvir necesită retratament cu regimurile bazate pe Sofosbuvir, Sofosbuvir și Simeprevirum, Sofosbuvir și Daclatasvir sau Sofosbuvir și Ledipasvir (B2).
- Ca o metodă alternativă la pacienții ce nu necesită tratament în mod urgent, pot aștepta noi opțiuni terapeutice (A1).
- Eficacitatea și siguranța triplei combinații a regimurilor ce conțin Sofosbuvir, un inhibitor al proteazei NS3 și un inhibitor al proteazei NS5A la pacienții ce au înregistrat eșec la regimurile ce conțin DAA rămâne necunoscută (B2).
- Nu există dovezi care să demonstreze utilitatea realizării testelor de apreciere a rezistenței înainte de inițierea tratamentului (B2)

C.2.4.6.3.9. Tratamentul pacienților cu boală hepatică severă

Caseta 54. Pacienții cu ciroză decompensată fără indicații la transplant hepatic

- Pacienții cu ciroză decompensată (Child-Pugh B și C până la 12 puncte) care nu sunt incluși în lista de așteptare privind efectuarea transplantului hepatic și **fără prezența comorbidităților care pot influența supravețuirea**, pot fi tratați cu **Sofosbuvir și Ribavirinum** pe durată 16-20 săptămâni (genotip 2), doză fixă a combinației **Sofosbuvir și Ledipasvir (genotip 1, 4, 5 și 6)** sau **combinație Sofosbuvir și Daclatasvir (toate genotipurile)**, ambele în asociere cu Ribavirinum în doză conform masă/corp, **pentru 12 săptămâni** (B1).
- Pacienții cu ciroză decompensată ce prezintă **contraindicații în utilizarea Ribavirinum sau cu toleranță scăzută la aceasta** ar trebui să administreze **combinația cu doză fixă de Sofosbuvir și Ledipasvir (genotip 1, 4, 5 și 6) sau combinație de Sofosbuvir și Daclatasvir (toate genotipurile) pentru 24 săptămâni fără Ribavirinum** (B1).





*Preparatele Daclatasvir și Ledopasvir nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor.

Caseta 55. Pacienții cu HCC ce nu prezintă indicații la efectuarea transplantului hepatic

- Deși informații privind beneficiul terapiei antivirale pe termen lung în privința reducerii riscului HCC la pacienții ce suportă rezecția sau ablația HCC asociat HCV nu sunt suficient studiate, acești pacienți frecvent manifestă fibroză avansată și necesită terapie antivirală conform ghidurilor curente (B2).

Caseta 56. Pacienții ce prezintă indicații pentru efectuarea transplantului hepatic

- Pacienții incluși în lista de așteptare privind transplantul hepatic necesită tratament antiviral în scop de prevenire a reinfecției (A1).
- Tratamentul antiviral se efectuează conform Protocolului Național corespunzător.

Caseta 57. Recidiva post-transplant

- Toți pacienții cu recidiva infecției HCV posttransplant ar trebui priviți ca potențiali candidați la efectuarea terapiei (A1).
- Tratamentul antiviral se efectuează conform Protocolului Național corespunzător.

C.2.4.6.3.10. Tratamentul pacienților din grupuri speciale

Caseta 58. Coinfecția HBV

- Pacienții ar trebui să fie tratați cu aceleași scheme de tratament, aplicând aceleași reguli conform monoinfecției HCV (B1).
- Dacă nivelul de replicare al VHB manifestă niveluri semnificative, în timpul cât și după clearance-ul HCV, poate fi indicată terapia cu analogi nucleotidici sau nucleozidici HBV (B1).

Caseta 59. Manifestările mediate prin complexe-imune ale HCV

- Tratamentul limfomei HCV asociate ar necesita utilizarea schemelor IFN-free, dar prognosticul în obținerea RVS nu este bine cunoscut. Efectul terapiei antivirale noi împreună cu depleția celulelor B necesită studii adiționale. Este necesar de implementat o cale interdisciplinară cu un monitoring al funcției hepatice (B1).
- În scopul tratamentului crioglobulinemiei mixte și patologiei renale asociate infecției HCV este necesar de luat în considerație terapia antivirală. Rolul rituximabului în patologia renală asociată infecției HCV necesită evaluare. Inhibiția rapidă a replicării HCV și obținerea unor rate mari de RVS necesită o corelare cu răspunsul la injuria renală și crioglobulinemia. Monitoringul atent al reacțiilor adverse e necesar (B1).

C.2.4.6.3.11. Pacienții cu comorbidități

Caseta 60. Pacienții ce necesită hemodializa

- Pacienții hemodializați, în special cei ce sunt potențiali candidați pentru efectuarea transplantului renal, ar trebui luați în considerare la terapia antivirală (B1).
- Acești pacienți ar trebui să administreze tratament cu scheme IFN-free, dacă e posibil ribavirin-free pentru o durată de 12 săptămâni în absența cirozei, și 24 săptămâni în ciroză (B1).
- Simeprevirum, Daclatasvir și combinația Ritonavirum boosted Paritaprevir, Ombitasvir și Dasabuvir sunt metabolizate la nivel hepatic astfel că pot fi utilizați în boala renală severă (A1).
- Sofosbuvir nu ar trebui administrat pacienților cu RFG <30 ml/min/1,73m² sau în stadiul final al insuficienței renale până la

acumularea de date noi (B2).

- Necesitatea de ajustare a dozelor DAAs în infecția cu VHC la pacienții supuși dializei nu este cunoscută, nu există date referitor la siguranța și eficacitatea acestora în populație. Aceste medicamente ar trebui administrate cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă, și doar în situații cu pericol de viață (B1).

Caseta 61. Recipienți de organe solide non-hepatice

- Tratamentul infecției HCV înainte de efectuarea transplantului renal contribuie la scăderea mortalității și morbidității prin patologia hepatică, și poate preveni disfuncțiile renale legate de HCV. La necesitate când e posibil se administrează tratament antiviral la potențiali candidați pentru transplant renal înainte de includerea lor în lista de așteptare, cu scheme IFN-free, la posibilitate ribavirinum-free pentru 12 săptămâni la pacienții în absența cirozei și 24 săptămâni la pacienții cirofici (Child-Pugh A). Nu există date referitor la eficacitatea și siguranța tratamentului în acest grup de pacienți și necesitatea de ajustare a dozei DAAs nu este cunoscută. Aceste medicamente trebuie utilizate cu mare precauție iar Sofosbuvir nu trebuie administrat pacienților cu RFG <30 ml/min/1,73m² până la acumularea de date noi (B1).
- La recipienții de organ solid non-hepatic ce au indicații la administrarea de terapie anti-HCV se prefera schemele IFN-free urmărind recomandările de mai sus, managementul interacțiunilor medicamentoase cu tacrolimus și ciclosporina (B2).

Caseta 62. Hemoglobinopatii

- Indicațiile tratamentului anti-HCV pentru pacienții cu/fără hemoglobinopatii sunt la fel (A1).
- Pacienții cu hemoglobinopatii ar trebui să fie tratați cu scheme IFN-free, **fără ribavirinum** (B1).
- Regimurile terapeutice anti-HCV care pot fi utilizate la pacienții cu hemoglobinopatii sunt identice ca la pacienții fără (B1).
- Când este necesară administrarea de Ribavirinum, se efectuează un monitoring minuțios și poate fi utilizată transfuzia de sânge la necesitate (B2).

Caseta 63. Hemoragia

- Indicațiile tratamentului anti-HCV pentru pacienții cu/fără hemoragie sunt la fel (A1).
- Interacțiunile medicamentoase în coinfecția HCV-HIV la pacienții ce administrează agenți antiretrovirali necesită selecția minuțioasă a agentului (A1).

Caseta 64. Monitorizarea pacienților netratați și a pacienților cu eșec la terapie

- Este necesară o monitorizare regulată a pacienților HCV netratați și a pacienților ce au înregistrat eșec la terapie (A1).
- Metodele non-invasive în aprecierea stadiului fibrozei sunt cele mai indicate în monitoring la intervale determinate (A1).
- La pacienții cu ciroză screening-ul HCC trebuie să fie continuat nelimitat (A1).

C.2.4.6.3.12. Interacțiunile medicamentoase dintre preparatele cu acțiune directă în tratamentul HCV cu alte preparate medicamentoase

Tablul 14a. Interacțiunile medicamentoase dintre preparatele cu acțiune directă în tratamentul HCV și antiretroviralele HIV

Clasa	Preparatul	SIM	DCV*	SOF	SOF/LDV*	3D*
NRTIs	Abacavir
	Didanozin*
	Emtricitabinum
	Lamivudin
	Stavudin*
	Tenofoviri disoproxili fumaras
	Zidovudinum
NNRTIs	Efavirenz***	.
	Etravirin**
	Nevirapin**
	Rilpivirin***	.
Inhibitori de proteaze	Atazanavir**;*	.
	Atazanavir**/Ritonavirum*	.
	Darunavir/Ritonavirum;*	.
	Darunavir/Cobicistat***	.
	Fosamprenavir***	.
Lopinavirum*	.	
Saquinavir***	.	

Inhibitori entryl integraze	Dolutegravirum
	Elvitegravir**/Cobicistat**	.	.	.	*	.
	Maraviroc**
	Raltegravir**

** Preparatele Didanozin, Stavudin, Atazanavir, Cobicistat, Fosamprenavir, Saquinavir, Dolutegravir, Elvitegravir, Maraviroc, Raltegravir nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în RM.

SIM-Simeprevirum; DCV-Daclatasvir; SOF-Sofosbuvir; SOF/LDV-Sofosbuvir plus Ledipasvir; 3D Ritonavirum boosted Paritaprevir, plus Ombitasvir și Dasabuvir.

*Cunoscut sau anticipat putem aștepta concentrații crescute ale Tenofoviri disoproxili fumaras-ului cu regimurile boosted și cu efavirenz și rilpivirine când este administrat cu Sofosbuvir și Ledipasvir, cu mare atenție, monitorizarea funcției renale fiind necesară.

Legenda: Culoarea verde: interacțiune clinică semnificativă nu este așteptată. Roșie: aceste medicamente nu trebuie să fie administrate concomitent. Roz: posibilele interacțiuni medicamentoase pot necesita ajustarea dozelor, monitoring additional.

- Anumite medicamente pot necesita ajustare de doze în dependență de funcția hepatică. Vă rugăm consultați prospectul medicamentului.
- Simbolul dependent de culoare (verde, roșu, roz) raportat la importanța clinică a interacțiunilor medicamentoase se bazează pe www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). Pentru detalii privind interacțiuni farmacocinetice, ajustare de doze ne referim către site-ul menționat.

Tablelul 14b. Interacțiunile medicamentoase dintre preparatele cu acțiune directă în tratamentul HCV și remediile narcotice relaxante

Preparatul	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Amfetamini**
Cannabis**
Cocaine**
Diamorphine**
Diazepamum
Gamma-hidroxiubutirat**
Ketaminum
MDMA (extasy)**
Methamphetamine**
Phenciclidina**
Temazepam**

** Preparatele Amfetaminii, Cannabis, Cocaine, Diamorphine, Gamma-hidroxiubutirat, MDMA (extasy), Metaamphetamine, Phenciclidina, Temazepam nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în RM.

SIM-Simeprevirum; DCV-Daclatasvir; SOF-Sofosbuvir; SOF/LDV-Sofosbuvir plus Ledipasvir; 3D Ritonavirum boosted Paritaprevir, plus Ombitasvir și Dasabuvir.

Legenda: Culoarea verde: interacțiune clinică semnificativă nu este așteptată. Roz: posibilele interacțiuni medicamentoase pot necesita ajustarea dozelor, monitoring additional.

- Anumite medicamente pot necesita ajustare de doze în dependență de funcția hepatică. Vă rugăm consultați prospectul medicamentului.
- Simbolul dependent de culoare (verde, roșu, roz) raportat la importanța clinică a interacțiunilor medicamentoase se bazează pe www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). Pentru detalii privind interacțiuni farmacocinetice, ajustare de doze ne referim către site-ul menționat.

Tablelul 14c. Interacțiunile medicamentoase dintre preparatele cu acțiune directă în tratamentul HCV și remediile hipolipemiente

Preparatul	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Atorvastatin
Bezafibrat**
Ezetimibum**
Feofibrate**
Fluvastatin
Gemfibrozil**

Lovastatinum	•	•	•	•	•
Pitavastatin**	•	•	•	•	•
Pravastatin**	•	•	•	•	•
Rosuvastatinum	•	•	•	•	•
Simvastatinum	•	•	•	•	•

** Preparatele Bezafibrat, Ezetimibe, Feofibrate, Gemfibrozil, Pitavastatin, Pravastatin nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în RM.

Tabelul 14d. Interacțiunile medicamentoase dintre preparatele cu acțiune directă în tratamentul HCV și remediile cu acțiune asupra sistemului nervos central

Preparatul	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Antidepresante:					
Amitriptilinum	•	•	•	•	•
Citalopram**	•	•	•	•	•
Duloxetine**	•	•	•	•	•
Escitalopramum	•	•	•	•	•
Fluoxetinum	•	•	•	•	•
Paroxetinum	•	•	•	•	•
Sertralinum	•	•	•	•	•
Trazodone**	•	•	•	•	•
Trimipraïne**	•	•	•	•	•
Venlafaxinum	•	•	•	•	•
Antipsihotice:					
Amisulpiridinum**	•	•	•	•	•
Aripiprazol**	•	•	•	•	•
Chlorpromazinum	•	•	•	•	•
Clozapinum	•	•	•	•	•
Flupentixol**	•	•	•	•	•
Haloperidolum	•	•	•	•	•
Olanzepinum	•	•	•	•	•
Quetiapinum	•	•	•	•	•
Risperidonum	•	•	•	•	•

** Preparatele Citalopram, Duloxetine, Trazodone, Trimipraïne, Amisulpirid, Aripiprazol, Flupentixol nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în RM.

SIM-Simeprevirum ; DCV-Daclatasvir ; SOF-Sofosbuvir ; SOF/LDV-Sofosbuvir plus Ledipasvir ; 3D Ritonavirum boosted Paritaprevir, plus Ombitasvir și Dasabuvir.

Legenda: Culoarea verde: interacțiune clinică semnificativă nu este așteptată. Roșie: aceste medicamente nu trebuie să fie administrate concomitent. Roz: posibilele interacțiuni medicamentoase pot necesita ajustarea dozelor, monitoring additional.

- Anumite medicamente pot necesita ajustare de doze în dependență de funcția hepatică. Vă rugăm consultați prospectul medicamentului.
- Simbolul dependent de culoare (verde, roșu, roz) raportat la importanța clinică a interacțiunilor medicamentoase se bazează pe www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). Pentru detalii privind interacțiuni farmacocinetice, ajustare de doze ne referim către site-ul menționat.

Tabelul 14e. Interacțiunile medicamentoase dintre preparatele cu acțiune directă în tratamentul HCV și remediile cu acțiune asupra sistemului cardiovascular

Preparatul	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Antiarritmice:					
Amiodaronum	•	•	•	•	•
Digoxinum	•	•	•	•	•
Flecainida**	•	•	•	•	•

Vernakalant**	•	•	•	•	•
Anticoagulante și Antiplateletare: Clopidogrelum	•	•	•	•	•
Dabigatran**	•	•	•	•	•
Warfarinum	•	•	•	•	•
Beta-blocatori: Atenololum	•	•	•	•	•
Bisoprololum	•	•	•	•	•
Propranololum	•	•	•	•	•
Blocatori de calciu: Amlodipinum	•	•	•	•	•
Diltiazemum	•	•	•	•	•
Nifedipinum	•	•	•	•	•
Remedii antihipertensive: Aliskiren**	•	•	•	•	•
Candesartanum	•	•	•	•	•
Doxazosinum	•	•	•	•	•
Enalaprilum	•	•	•	•	•

** Preparatele Flecainida, Vernalanat, Dabigatran, Aliskiren nu sunt înregistrate în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în RM.

SIM-Simeprevirum ; DCV-Daclatasvir ; SOF-Sofosbuvir ; SOF/LDV-Sofosbuvir plus Ledipasvir ; 3D Ritonavirum boosted Paritaprevir, plus Ombitasvir și Dasabuvir.

Legenda: Culoarea verde: interacțiune clinică semnificativă nu este așteptată. Roșie: aceste medicamente nu trebuie să fie administrate concomitent. Roz: posibilele interacțiuni medicamentoase pot necesita ajustarea dozelor, monitoring additional.

- Anumite medicamente pot necesita ajustare de doze în dependență de funcția hepatică. Vă rugăm consultați prospectul medicamentului.
- Simbolul dependent de culoare (verde, roșu, roz) raportat la importanța clinică a interacțiunilor medicamentoase se bazează pe www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). Pentru detalii privind interacțiuni farmacocinetice, ajustare de doze ne referim către site-ul menționat.

Tabelul 14f. Interacțiunile medicamentoase dintre preparatele cu acțiune directă în tratamentul HCV și remediile imunodepresante

	SIM	DCV	SOF	SOF/LDV	3D
Azathioprinum	•	•	•	•	•
Ciclosporinum	•	•	•	•	•
Etanercept	•	•	•	•	•
Everolimus	•	•	•	•	•
Mycofenolat	•	•	•	•	•
Sirolimus**	•	•	•	•	•
Tacrolimus	•	•	•	•	•

** Preparatul Sirolimus nu este înregistrat în Nomenclatorul de Stat al medicamentelor în RM.

SIM-Simeprevirum ; DCV-Daclatasvir ; SOF-Sofosbuvir ; SOF/LDV-Sofosbuvir plus Ledipasvir ; 3D Ritonavirum boosted Paritaprevir, plus Ombitasvir și Dasabuvir.

Legenda: Culoarea verde: interacțiune clinică semnificativă nu este așteptată. Roșie: aceste medicamente nu trebuie să fie administrate concomitent. Roz: posibilele interacțiuni medicamentoase pot necesita ajustarea dozelor, monitoring additional.

- Anumite medicamente pot necesita ajustare de doze în dependență de funcția hepatică. Vă rugăm consultați prospectul medicamentului.
- Simbolul dependent de culoare (verde, roșu, roz) raportat la importanța clinică a interacțiunilor medicamentoase se bazează pe www.hep-druginteractions.org (University of Liverpool). Pentru detalii privind interacțiuni farmacocinetice, ajustare de doze ne referim către site-ul menționat.

Tabelul 15. Recomandările terapiei antivirale în caz de monoinfecție HCV sau HCV/HIV coinfecție la pacienții cu hepatită cronică C fără prezența cirozei, tratament naiv sau eșec la terapia cu PegIFN- α și Ribavirinum

Genotipul	PegIFN α , RBV și Sofosbuvir	PegIFN α , RBV și Simeprevirum	Sofosbuvir și RBV	Sofosbuvir, Simeprevirum, RBV	Sofosbuvir și Ledipasvir	Ritonavirum, Paritaprevir, Ombitasvir și Dasabuvir	Ritonavirum, Paritaprevir, Ombitasvir	Sofosbuvir și Simeprevirum	Sofosbuvir, Daclarasvir
1a	12 săpt.	12 săpt. apoi PegIFN α și RBV 12 săpt. (naivi și relaps) și 36 săpt. (nonresponderi sau parțial)	Nu	HC=12 săpt./CH=24 săpt.	8-12 săpt. fără RBV	12 săpt. fără RBV	-	12 săpt. fără RBV	12 săpt. fără RBV
1b	12 săpt.		Nu	HC=12 săpt./CH=24 săpt.		12 săpt. fără RBV			
2	12 săpt.	-	12 săpt.		-	-	-	-	12 săpt. fără RBV
3	12 săpt.	-	24 săpt.		-	-	-	-	12 săpt. fără RBV
4	12 săpt.	12 săpt. apoi PegIFN- α și RBV 12 săpt. (naivi și relaps) și 36 săpt. (nonresponderi sau parțial)	-		12 săpt. fără RBV	-	12 săpt. fără RBV	12 săpt. fără RBV	12 săpt. fără RBV
5 sau 6	12 săpt.	-	-		12 săpt. fără RBV	-	-	-	12 săpt. fără RBV

Tabelul 16. Recomandările terapiei antivirale în caz de monoinfecție HCV sau HCV/HIV coinfecție la pacienții cu hepatită cronică C cu prezența cirozei compensate (Child-Pugh A), tratament naiv sau eșec la terapia cu PegIFN- α și Ribavirinum

Genotipul	PegIFN- α RBV și Sofosbuvir	PegIFN- α , RBV și Simeprevirum	Sofosbuvirum și RBV	Sofosbuvir și Ledipasvir	Ritonavirum, Paritaprevir, Ombitasvir, Dasabuvir	Ritonavirum, Paritaprevir, Ombitasvir	Sofosbuvir și Simeprevirum	Sofosbuvir și Daclarasvir
1a	12 săpt.	12 săpt. apoi PegIFN- α și RBV 12 săpt. (naivi și relaps) și 24 săpt. (nonresponderi sau parțial)	Nu	12 sau 24 săpt. fără RBV sau 24 săpt. cu RBV dacă sunt predictorii negativi de răspuns la tratament	24 săpt. fără RBV	-	12 săpt. cu RBV sau 24 săpt. fără RBV	12 săpt. cu RBV sau 24 săpt. fără RBV
1b	12 săpt.		Nu		12 săpt. fără RBV			
2	12 săpt.	-	16-20 săpt.	-	-	-	-	12 săpt. fără RBV
3	12 săpt.	-	-	-	-	-	-	24 săpt. fără RBV
4	12 săpt.	12 săpt. apoi PegIFN- α și RBV 12 săpt. (naivi și relaps) și 24 săpt. (nonresponderi sau parțial)	-	12 sau 24 săpt. fără RBV sau 24 săpt. cu RBV dacă sunt predictorii negativi	-	24 săpt. fără RBV	12 săpt. cu RBV sau 24 săpt. fără RBV	12 săpt. cu RBV sau 24 săpt. fără RBV
5 sau 6	12 săpt.	-		12 sau 24 săpt. fără RBV sau 24 săpt. cu RBV dacă sunt predictorii negativi	-	-	-	12 săpt. cu RBV sau 24 săpt. fără RBV

Tabelul 17. Tipuri de răspuns la tratamentul antiviral cu dubla terapie în HCV C

Răspuns virusologic rapid (RVR)	ARN-VHC nedetectabil la 4 săpt. de la inițierea tratamentului
Răspuns virusologic timpuriu (EVR) complet	Lipsa RVR, dar ARN-VHC, nedetectabil la 12 săpt.
Răspuns virusologic timpuriu (EVR) parțial	Lipsa RVR, ARN-VHC detectabil la 12 săpt., dar cu o scădere față de valoarea inițială $\geq 2 \log_{10}$
Răspuns virusologic lent (DVR)	ARN-VHC detectabil la 12 săpt., dar cu o scădere față de valoarea inițială $\geq 2 \log_{10}$ și nedetectabil la săpt. 24, se menține până la sfârșit
Nonresponder (NR)	Răspuns virusologic absent (nul): scăderea ARN-VHC cu $< 2 \log_{10}$ la 12 săptămâni de tratament, menținerea ARN-VHC sub tratament, fără a scădea sub valoarea inițială cu $> 2 \log_{10}$
Răspuns virusologic parțial (PR)	Scădere a ARN-VHC pe parcursul tratamentului cu $> 2 \log_{10}$ față de valoarea inițială, dar menținut pozitiv pe toată durata tratamentului
Breakthrough (întreruperea efectului)	Negativarea pasageră a ARN-VHC sub tratament (obținerea EVR), dar cu repositivarea ulterioară – ARN-VHC devine detectabil în cursul tratamentului
Răspuns virusologic la sfârșitul tratamentului (EOT)	ARN-VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului
Răspuns virusologic susținut (SVR)	Menținerea ARN-VHC nedetectabil în ser la 24 săpt. de la sfârșitul tratamentului, determinat printr-o metodă cu sensibilitate de cel puțin 50 UI/ml
Recădere (Relapse)	Relapsul se stabilește la bolnavii care finisează tratamentul cu succes (nedetectarea ARN-VHC la sfârșitul tratamentului), dar la care ulterior apare reactivarea virusului și nu se determină SVR. Pozitivarea ARN-VHC după obținerea răspunsului viral la sfârșitul tratamentului, în perioada dintre EOT și 24 săpt. de la întreruperea lui
Recădere	Reaparitia oricăruia dintre semne după anularea terapiei
Răspuns biochimic	Normalizarea nivelului ALT, AST
Răspuns histologic	Scăderea scorului necroinflamator cu mai mult de două puncte față de valoarea de start și regresivitatea sau staționarea fibrozei

Notă:

- Relapsul la tratamentul combinat cu Peg INF- α plus Ribavirinum se atestă la 15-25% din pacienți. Bolnavii cu relaps stabilit după terapia antivirală standard combinată răspund pozitiv la tratamentul repetat în același regim în 32-53% cazuri.
- După datele majorității trialurilor persoanele cu genotipul 1, care înainte nu au răspuns la tratamentul cu Peg INF- α plus Ribavirinum, la terapia repetată dau răspuns pozitiv în 4-14% cazuri.

C.2.5. Supravegherea pacienților cu HC și CH de etiologie HCV

Tabelul 18. Supravegherea pacienților cu HCV C de către medicul de familie

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

Tabelul 19. *Supravegherea pacienților cu HCV C de către medicul-specialist*

Intervenții și proceduri de diagnostic	Indicații	Frecvența
Obligatoriu:		
Control la gastroenterolog, hepatolog	Evidența evoluției bolii	2 ori/an
Hemoleucograma, trombocite	Evaluarea gradului de activitate, stadiului bolii, screeningul complicațiilor, apariția bolilor asociate	2 ori/an
ALT, AST, bilirubina, protrombina, albumina, GGTP, fosfataza alcalină, colesterol total, TG, glucoza, ureea		2 ori/an
ARN VHC, test cantitativ, metoda PCR, în regim <i>real-time</i>	Ghidarea calitativă a tratamentului antiviral, de asemenea, aprecierea răspunsului viral în finalul tratamentului și „răspunsul virusologic susținut” (SVR) peste 24 de săptămâni după sistarea terapiei.	La 4, 12, 24 săptămâni de la inițierea tratamentului antiviral, la finalul tratamentului, și peste 24 săptămâni după sistarea terapiei antivirale
α-fetoproteina	Screeningul carcinomului hepatocelular	2 ori/an
USG organelor abdominale	Evaluarea evoluției bolii, excluderea carcinomului hepatic	2 ori/an
FEGDS sau R-scopia esofagului și a stomacului	Screeningul complicațiilor și depistarea patologiei concomitente	1-2 ori/an
ECG, microradiografia cutiei toracice, analiza generală a urinei	Depistarea patologiei concomitente	1-2 ori/an
Recomandabil		
Markeri virali: • AgHBs, anti-HBc, anti-HBs • Ac anti-VHS tip 1, 2 Ig M, anti-VCM	Depistarea posibilei asocieri între HCV C și infecția cu VHB, VHS, tipurile 1, 2, VCM	După indicații
• Autoanticorpi: ANA, AMA, anti-SMA, anti-LKM, antitireoglobulină, antiperoxidază, etc. • Crioglobuline	Determinarea manifestărilor autoimune și extrahepatice	
Fe seric, transferina, feritina	Pentru excluderea hemocromatozei	
Ceruloplasmina, Cu seric și urinar	Pentru excluderea bolii Wilson	
T și B limfocite, Ig A, Ig M, Ig G, CIC	Aprecierea statusului imun umoral și celui celular	
FIBROMAX	Evaluarea stadializării, gradului de necroinflamație, steatozei hepatice	După indicații (după finisarea TAV)
✓ USG Doppler a sistemului portal	Evaluarea prezenței/evoluției hipertensiunii portale	O dată/an
✓ Tomografia computerizată (± cu introducerea contrastului)	Diagnosticul diferențial, excluderea carcinomului hepatic, Screeningul complicațiilor (sistemului portal)	După indicații
✓ Rezonanța magnetică nucleară	Diagnosticul diferențial, excluderea carcinomului hepatic Screeningul complicațiilor	După indicații

C.2.6. Complicații HC și CH de etiologie HCV (subiectul protocoalelor separate)

<p>Caseta 65. Complicațiile HC și CH de etiologie HCV</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hemoragia digestivă superioară • Sindromul de hipersplenism • Sindromul hepatopulmonar • Sindromul hepatocardial • Sindromul hepatorenal • Encefalopatia grad diferit • Tromboza v.porta/v.splenică • Insuficiența hepatică • Carcinomul hepatocelular

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p>D.1. Instituțiile de asistență medicală primară</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistentă medicală de familie • laborant <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • acces pentru USG abdominală; • acces pentru FEGDS; • laborator clinic și biochimic standard pentru: analiza generală a sângelui, trombocite, analiza generală a urinei, glucoză, colesterol total, protrombină, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, α-fetoproteină; • acces pentru analize imunologice și virusologice: AgHBs, anti-HBc, anti-VHC, anti-VHD. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatoprotectori: Silimarinum, Acidum ursodeoxycholicum, Phospholipidum, Soluție alcoolică BioR, Pacovirinum. • Antifibrozanți: Pentoxifyllinum. • Aminoacizi (per os): Arginini aspartas, Ademetioninum.
<p>D.2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic-gastroenterolog/hepatolog certificat sau, în lipsa acestuia, infecționist/hepatolog certificat; • medic-specialist în diagnosticul funcțional; • radiolog; • medic de laborator; • asistente medicale. <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • aparat pentru USG abdominală; • fibrogastroduodenoscop; • cabinet radiologic; • laborator clinic și biochimic pentru: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoză, protrombină, timp de protrombină (Quick), INR, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, albumină, Na, K, Cl, Fe seric, transferină, uree, creatinină, fibrinogen, HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide; • laborator imunologic pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D, a markerilor bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM, etc.; • acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler, TC, RMN, scintigrafia hepatosplenică, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD – prin PCR. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatoprotectori: Silimarinum, Acidum ursodeoxycholicum, Phospholipidum, soluția alcoolică BioR, Pacovirinum. • Antifibrozanți: Pentoxifyllinum. • Aminoacizi (per os): Arginini aspartas, Ademetioninum.
<p>D.3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: secții de terapie și secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • internist; • medic-specialist în diagnostic funcțional; • medic-specialist în ultrasonografie și endoscopie; • medic-imagist; • asistente medicale; • acces la consultații calificate: gastrolog/hepatolog, infecționist, psihoneurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg/gastrochirurg. <p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • aparat pentru USG abdominală; • fibrogastroduodenoscop;

	<ul style="list-style-type: none"> • cabinet radiologic; • laborator clinic și biochimic pentru: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoză, protrombină, timp de protrombină (Quick), INR, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, albumină, Na, K, Cl, Fe seric, transferină, uree, creatinină, fibrinogen, lipidogramă: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide; • laborator imunologic pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D, a markerilor autoimuni: ANA, AMA, SMA, anti-LKM, etc.; • acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler, TC, RMN, scintigrafia hepatosplenică, ADN VHB, ARN VHC, ARN HDV prin PCR. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enumerate pentru tratament la nivel de instituții consultative de diagnostic, preponderent pentru introducere parenterală; • Aminoacizii: Arginini aspartas, Aminoacizii în combinații cu cantitatea joasă de triptofan, tirozina, metionina, fenilalanina 10%, Ademetioninum • Soluții de electroliți și coloide: K, Na, Dextran 70, etc.
<p>D.4. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de gastrologie/hepatologie ale spitalelor municipale și republicane; IMSP - Spitalul Clinic Republican, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, Spitalul clinic Municipal "Sfântă Treime"</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • gastrolog/hepatolog; • medic-specialist în diagnostic funcțional; • medic-specialist în ultrasonografie și endoscopie; • medic-imagist; • asistente medicale; • acces la consultații calificate: psihoneurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg/gastrochirurg. <p>Aparate, utilaj: Aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • aparat pentru USG abdominală; • fibrogastroduodenoscop; • cabinet radiologic; • laborator clinic și biochimic pentru: analiza generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiza generală a urinei, glucoză, protrombină, timp de protrombină (Quick), INR, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, albumină, Na, K, Cl, Fe seric, transferină, uree, creatinină, fibrinogen, HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide; • endoscopie cu ligaturarea sau cu sclerozarea varicelor esofagiene; • laparoscopie; • colangiografie endoscopică retrogradă; • angiografie; • puncție-biopsie hepatică; • tomografie spiralată; • laborator de urgență; • laborator virusologic (determinarea cantitativă de ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD și virusuri hepatotrope); • laborator bacteriologic. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enumerate pentru tratament la nivel de instituții consultative de diagnostic, preponderent pentru introducere parenterală; • Antivirale: interferoanele pegilate, Ribavirinum, preparate antivirale DAAs; • Aminoacizii: Arginini aspartas, Aminoacizii în combinații cu cantitatea joasă de triptofan, tirozina, metionina, fenilalanina 10%, Ademetioninum • Soluții de electroliți și de coloide: K, Na, Dextran 70, etc.

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

N/o	Scopul	Indicatorul	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A îmbunătăți depistarea pacienților cu infecția VHC printre persoanele din grupul	1.1. Proporția persoanelor din grupul de risc supuse screeningului pentru	Numărul persoanelor din grupul de risc supuse screeningului pentru	Numărul total de persoane din grupul de risc pentru dezvoltarea infecției

	de risc	depistarea infecției VHC pe parcursul unui an	depistarea infecției VHC pe parcursul ultimului an x 100	VHC care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		1.2. Proportia pacienților depistați cu infecție VHC pe parcursul unui an	Numărul pacienților depistați cu infecție VHC pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane din grupul de risc pentru dezvoltarea infecției VHC care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A spori măsurile profilactice în domeniul prevenirii progresării infecției VHC cronice	2.1. Proportia pacienților cu infecție VHC cronică cărora pe parcursul unui an, în mod documentat, li s-a oferit informație de către medicul de familie (discuții, ghidul pacientului, etc.) privind factorii de risc progresării bolii hepatice	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică cărora, în mod documentat, li s-a oferit informație de către medicul de familie (discuții, ghidul pacientului, etc.) privind factorii de risc al progresării bolii hepatice pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronic care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		2.2. Proportia pacienților cu infecție VHC cronică cărora pe parcursul unui an, în mod documentat, li s-au fost luate indicatori de profilaxie (de nota tabelul unde sunt reflectați indicatorii)	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică cărora, în mod documentat, li s-au fost luate indicatori de profilaxie pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronică cărora, li s-au fost luate indicatori de profilaxie pe parcursul ultimului an
3.	A spori calitatea examinării pacienților cu HCV C	3.1. Proportia pacienților cu infecție VHC cronică la care au fost formate fișiere pentru inițierea TAV conform recomandărilor "PCN HCV C la adult" în condiții de ambulatoriu pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică la care au fost formate fișiere pentru inițierea TAV conform recomandărilor "PCN HCV C la adult" în condiții de ambulatoriu pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
4.	A spori calitatea tratamentului pacienților cu HCV C	4.1. Proportia pacienților cu infecție VHC cronică supuși tratamentului antiviral conform recomandărilor "PCN HCV C la adult" pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică supuși tratamentului antiviral conform recomandărilor "PCN HCV C la adult" pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronică care se află la supravegherea medicului specialist pe parcursul ultimului an
		4.2. Proportia pacienților cu infecție VHC cronică tratați cu preparate antivirale conform recomandărilor "PCN HCV C la adult" pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică tratați cu preparate antivirale conform recomandărilor "PCN HCV C la adult" pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
4.	A reduce ponderea complicațiilor la pacienții cu infecție VHC cronică	4.1. Proportia pacienților cu infecție VHC cronică care pe parcursul unui an au dezvoltat ciroză și carcinom hepatocelular	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică care au dezvoltat ciroză și carcinom hepatocelular pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an

		4.2. Rata mortalității prin infecția VHC cronică pe parcursul unui an	Numărul de decese prin infecția VHC cronică pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
--	--	--	---	--

ANEXE

Anexa 1. Principiile alimentației raționale

- Folosiți o alimentație variată, incluzând, în primul rând, produsele de origine vegetală, și nu animală.
- Consumați pâine produsă din cereale, paste făinoase, orez sau cartofi de câteva ori în zi.
- Tindeți spre o varietate cât mai largă de fructe și de legume, consumate preponderent în stare proaspătă (cel puțin 400 g exceptând cartofii).
- Mențineți-vă greutatea corporală în limitele recomandate (indicele masei corporale de la 20 la 25), inclusiv prin aplicarea efortului fizic adecvat în fiecare zi. Indicele masei corporale (IMC) se calculează după următoarea formulă: $IMC = \frac{\text{masa corporală (kg)}}{\text{talie (înălțimea)}^2 \text{ (m)}}$.
- Țineți sub control consumul de grăsimi, care să nu depășească 30% din totalul caloriilor ingerate, substituind maximal grăsimile de origine animală cu cele de origine vegetală sau cu margarine fine.
- Înlocuiți carnea grasă și derivatele ei cu fasole, leguminoase (mazăre, năut, linte, soia), pește, carne de pasăre sau carne slabă.
- Preferați lapte și produse lactate (chefir, brânză, lapte bătut, iaurt, lapte acru, telemea) degresate și nesărate.
- Selectați pentru uz curent produsele care conțin cantități mici de zahăr, reduceți consumul de zahăr rafinat, prin limitarea dulciurilor și a băuturilor răcoritoare.
- Ingestia de alcool (în cazul în care nu sunt indicații pentru excludere) nu trebuie să depășească 50 ml alcool tărie (45-50%) sau 200-250 ml vin cu 10-12% alcool, sau 500 ml bere cu 2,5% alcool (în medie 0,5 g/kg de etanol).
- Preparați alimente prin metode securizate și igienice. Reducerea cantităților de grăsimi folosite se obține dacă bucatele se prepară în baie de aburi, prin fierbere, la cuptor sau în cuptorul cu microunde.

Anexa 2. Ghidul pacientului cu HCV C

Ficatul este cel mai mare organ din corpul omenesc, este situat în cadranul superior pe dreapta a abdomenului, este acoperit de coaste. Cântărește 1500 g, ceea ce înseamnă 1/50 parte din masa corpului. Anatomic este format din 4 lobi: lobul stâng și lobul drept, lobul pătrat și lobul caudat. Lobul drept este de aproximativ 6 ori mai mare decât stângul.

Ficatul este un organ foarte important pentru viață, îndeplinește rolul de filtru pentru organismul uman.

REȚINEȚI funcțiile ficatului:

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

Ce este hepatita cronică C?

Hepatita cronică C este o boală inflamatorie hepatică, determinată de virusul hepatic C, cu durată de mai mult de 6 luni, cu potențial de progresare spre ciroză hepatică.

Cauzele hepatitei cronice:

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

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

Căile de transmitere a infecției cu VHC sunt: *percutanată* (prin introducerea intravenoasă a medicamentelor și a drogurilor cu utilaj medical nesteril, prin tatuaje, piercingul, acupunctură, prin manopere chirurgicale, stomatologice, în caz de transplant de organe și țesuturi), *sexuală* (contacte sexuale/homosexuale neprotejate cu persoane infectate cu virusul HCV îndeosebi cu viremia înaltă), *perinatală* (de la mama infectată cu VHC la copilul nou-născut).

Persistența VHC și cronicizarea hepatitei depinde de factorii virali (mărimea inoculului, calea de transmitere, nivelul viremiei,

genotipul viral) și ai gazdei (sexul – rata de cronicizare este mai mare la bărbați), vârsta (infecțarea la vârsta mai înaintată), coinfecția cu VHB sau HIV, asocierea etilismului, prezența unui deficit imun.

Care sunt semnele hepatitei cronice?

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

Acuzele unui bolnav cu hepatită cronică:

- Oboseală în timpul zilei (astenia fizică).
- Slăbește (scăderea masei corporale).
- Subfebrilitate (temperatura corpului se ridică).
- Scăderea capacității de muncă.
- Balonarea burtei, repede în timpul mesei (Scăderea apetitului și disconfort în abdomen).
- Îngălbenirea pielii, ochilor (Icter sclerilor, tegumentelor).
- Scaunul devine deschis la culoare sau alb, urina de culoare "bere" (scaunul acolic, urina – întunecată).
- Dureri musculare.
- Dureri în chiituri (articulații).
- Erupții cutanate, alergii.

Complicațiile hepatitei cronice virale C sunt:

- ✓ **ciroza hepatică**, care se dezvoltă în 20% din cazuri, timp de 20 de ani,
- ✓ **carcinomul hepatocelular**, ce se dezvoltă după o evoluție de 30 de ani la 4-5% din cazuri de VHC pe an.

Care sunt măsurile de prevenire a hepatitei cronice C?

Actualmente hepatita C nu are o formă eficace de profilaxie din cauza eterogenității sale.

Măsurile de încetinire a progresării hepatitei cronice:

- ✓ evitarea alcoolului;
- ✓ evitarea medicamentelor neprescrise de medic;
- ✓ evitarea plantelor medicinale fără consultația la medic;
- ✓ vaccinarea contra hepatitei A și B.

Măsurile pentru reducerea riscului de transmitere a infecției cu virusul hepatic C altor persoane:

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

Concluzii

- Hepatita cronică C nu este o maladie letală, ea poate fi și trebuie tratată. Pacienții cu hepatită cronică C trebuie să fie sub control medical permanent.
- Alegerea schemei optime de tratament pentru fiecare pacient o poate face doar medicul-specialist.
- Este dovedit rolul obezității, consumului de alcool ca factori de progres și ca factori potențiali de rezistență la tratamentul antiviral în HCV C, ceea ce argumentează eliminarea sau tratarea acestor factori.
- Doar în cazul respectării stricte a cerințelor medicului se poate obține succes în tratamentul pacienților cu hepatită cronică.

Bibliografie

1. AISF (Italian Association for the Study of the Liver), Italian Society of Infectious, Tropical Diseases, Italian Society for the Study of Sexually Transmitted Diseases. Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting. In: Dig. Liver Dis., 2010; 42:81-91.
2. Antaki N., Craxi A., Kamal S., Moucari R., Van der Merwe S., Haffar S. et al. The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report. In: Liver Int., 2010; 30:342-355.
3. Antonio Craxi, Jean-Michel Pawlotsky, Heiner Wedemeyer, Kristian Bjoro, Robert Flisiak, Xavier Forns, Mario Mondelli, Marcus Peck-Radosavljevic, William Rosenberg, Christoph Sarrazin. European Association for the Liver. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. In: Journal of Hepatology, 2011, 55: 245-264.
4. Anuarul statistic al Republicii Moldova 2015; <http://www.statistica.md/pageview.php?l=ro&id=2193&idc=263>
5. Bedossa P. Liver biopsy. In: Gastroenterol. Clin. Biol., 2008; 32:4-7.
6. Castera L., Sebastiani G., Le Bail B., de Lidinghen V., Couzigou P., Alberti A. Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C. In: J. Hepatol. 2010; 52:191-198.
7. Cernescu Costin, Ruta Simona, Gheorghe Liana, Iacob Speranța, Popescu Irinel, Richard Sebastian Wanless Guide to Hepatitis C Treatment. 2011 Edition.
8. Degos F., Perez P., Roche B., Mahmoudi A., Asselineau J., Voitot H et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). In: J. Hepatol., 2010; 53:1013-1021.
9. EASL recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015 In: Journal of Hepatology 2015 vol. 63 j199-236 <http://www.easl.eu/research/our-contributions/clinical-practice->

- guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-c-2015
10. Hatzakis A., Wait S., Bruix J. et al. The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. In: J. Viral Hepat., 2011; 18 Suppl. 1:1-16.
 11. Hepatitis C online. <http://www.hepatitisc.uw.edu/browse/all/core-concepts>
 12. Hepatologie bazată pe dovezi. Ghid practic național. Sub redacția V-T. Dumbrava, Chișinău, 2005, 334 p.
 13. Ishak K., Baptista A., Bianchi L., Callea F., De Groote J., Gudat F. et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. In: J. Hepatol., 1995; 22:696-699.
 14. Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. In: Liver Int. 2009; 29:74-81.
 15. Lupașco Iu. Hepatitele cronice și alte forme ale bolilor cronice difuze ale ficatului (screening-ul profilactic, frecvența, factorii de risc, diagnosticul clinico-paraclinic și statutul hormonal, tratamentul). Chișinău, 2014, 328 p. ISBN 978-9975-3018-2-4
 16. Marc G. Ghany, Doris B. Strader, David L. Thomas, Leonard B. Seef F./ AASLD. Practice guidelines 2009. Diagnosis, Management and Treatment of hepatitis C. An update 2009.
 17. Mauss Stefan, Berg Thomas, Rockstroh Juergen, Sarrazin Christoph, Wedemeyer Heiner. Hepatology, 2012, Third edition, 547 p.
 18. Medicina internă. Volumul II. Gastroenterologie, hepatologie, reumatologie. Sub. red. C. Babiuc, V. Dumbrava, Chișinău, 2007.
 19. Moreno C., Deltenre P., Pawlotsky J.M., Henrion J., Adler M., Mathurin P. Shortened treatment duration in treatment-naive genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis. In: J. Hepatol., 2010; 52:25-31.
 20. Poynard T., Ngo V., Munteanu M., Thabut D., Massard J., Moussalli J. et al. Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies. In: Antiviral Therapy, 2010; 15:617-631.
 21. Prisacari V., Paraschiv A., Spinu C., Holban T., Rîmiș C., Guriev V., Lupașco Iu. Hepatitele virale parenterale și cirozele hepatice – epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul. Chișinău, 2013. 161 p.
 22. Rousselet M.C., Michalak S., Dupre F., Croue A., Bedossa P., Saint-Andre J.P. et al. Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. In: Hepatology 2005; 41:257-264.
 23. Rumi M.G., Aghemo A., Prati G.M., D'Ambrosio R., Donato M.F., Soffredini R. et al. Randomized study of peginterferon-alpha 2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. In: Gastroenterology, 2010; 138:108-115.
 24. Sarrazin C., Berg T., Ross R.S., Schirmacher P., Wedemeyer H., Neumann U. et al. Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection. The German guidelines on the management of HCV infection. In: Z. Gastroenterol., 2010; 48:289-351.
 25. Simmonds P., Bukh J., Combet C., Deleage G., Enomoto N., Feinstone S. et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. In: Hepatology, 2005; 42:962-973.
 26. Планы ведения больных. Москва, 2007, с. 238-272.
 27. Hepatitis C guidance: AASLD-IDS recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. Practice Guidance. Hepatology 2015. V62, (3);932-954



CURRICULUM DE STUDIU POSTUNIVERSITAR PRIN REZIDENȚIAT LA SPECIALITATEA GASTROENTEROLOGIE

Vlada-Tatiana Dumbrava, Nicolae Proca, Adela Țurcanu, Elina Berliba

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"

Curriculum de studiu postuniversitar prin rezidențiat, specialitatea gastroenterologie va include câteva etape:

I-a etapă:

- durata și evaluarea studiilor;
- activitățile și documentele rezidentului;
- obiectivele rezidentului.

II-a etapă:

- structura și durata stagiilor conexe;
- tematica stagiului de gastroenterologie și tematica stagiilor conexe.

III-a etapă:

- formele de evaluare a rezidentului: evaluarea formativă și sumativă.

DURATA STUDIILOR postuniversitare pentru rezidenții la specialitatea Gastroenterologie este de **4 ani**. Din timpul alocat pregătirii:

- 20-30% - **activitatea didactică**
- 70-80% - **activitatea practică și studiul individual.**

La **finele fiecărui modul** de pregătire are loc **evaluarea de etapă**, efectuată în unitatea de pregătire de către responsabilul de stagiul și îndrumător. **Evaluarea se finalizează prin acordarea de credite CFU.**

ACTIVITATEA ACADEMICĂ A REZIDENTULUI:
Curriculum de cercetare include:

1. **Metodologia de cercetare** care constituie câteva ore academice din ziua de lucru direcționate următoarelor aspecte:
 - Repere pentru inițierea unei cercetări sau a unui design de trial și biostatistică;
 - Elemente de metaanaliză;
 - Prezentarea abilităților de comunicator și colaborator într-un program de training;
 - Studierea metodologiei de efectuare a unui manuscris.

2. **Metodologia de inițiere și completare a unui proiect de cercetare.** Acest proces este condus de un conducător științific pentru fiecare rezident, fiind finalizat cu publicarea rezultatelor în reviste de specialitate.

- ✓ **Conducătorul științific** pentru fiecare rezident va fi numit în primele luni ale I-lui an de studiu.
- ✓ **Lista tematicii cercetărilor științifice** se va prezenta rezidentului în primele luni ale primului an de studiu.

3. Evaluarea performanțelor de cercetare ale rezidentului:

- La finele fiecărui an, rezidentul specialist va fi evaluat în vederea evaluării cercetării științifice. Dacă se va demonstra un interes și o productivitate suficientă pentru proiectul său de cercetare, rezidentului i se va oferi timp și facilitare pentru continuarea cercetării în următorul an.
- Rezidenții trebuie să fie încadrați în lucrul de cercetare în toți cei 4 ani de activitate, precum și să fie ca autor principal sau coautor în 2 sau mai multe publicații de reviste de specialitate naționale sau internaționale.

ACTIVITATEA PEDAGOGICĂ A REZIDENTULUI:

Rezidentul anului III-IV trebuie să-și dezvolte abilitățile pedagogice prin implicare în instruirea studenților, rezidenților specialiști din primii ani (de diverse specialități).

DOCUMENTELE REZIDENTULUI:

- ✓ Întreaga activitate de pregătire a rezidentului este monitorizată prin **caietul de stagiu** (log-book), în care vor fi trecute evaluările de etapă în credite, activitatea în programele de cercetare, participarea la manifestări științifice și de educație continuă.
- ✓ Fiecare rezident trebuie să posede **portofoliu** în care se vor include: cursuri, mini-evaluările clinice, discuțiile caz-bazate, materialele pentru seminare, deprinderile (manoperele practice) procedural – documentate; certificatele de la diverse întruniri de specialitate, publicațiile în reviste de specialitate naționale sau internaționale.

ACTIVITATEA DE INSTRUIRE ALE REZIDENTULUI se va efectua prin diverse modalități: conferințe clinico-practice; seminare interactive; întruniri interdisciplinare (chirurgicale, radiologice, morfopatologice, oncologice ș.a.), conferințe de specialitate naționale și internaționale.

ACTIVITATEA CLINICĂ A REZIDENTULUI cuprinde două aspecte:

- **Activitatea clinică spitalicească**
- **Activitatea clinică de ambulator**

ACTIVITATEA CLINICĂ SPITALICEASCĂ

- Rezidentul va activa în secțiile de profil pe întreaga durată de studiu, va conduce pacienții spitalizați, va face gărzi de noapte.
- Rezidentul gastroenterolog va activa, prin rotație în secțiile de hepatologie și gastroenterologie a spitalului republican.
- Va spitaliza și externa pacienții, va completa documentele specifice. Rezidentul responsabil de pacient va învăța să concluzioneze cu alți specialiști în vederea stabilirii diagnosticului

corect și selectării terapiei adecvate. În activitatea sa se va conduce de standardele clinice sau protocoalele naționale și instituționale acceptate pentru un lucru mai eficient cu bolnavul.

- Fiecare rezident va avea un îndrumător clinic, care poate fi ori conducătorul științific, ori altă persoană competentă.
- În activitatea sa clinică rezidentul se va conduce de obiectivele specifice dezvoltându-și abilitățile de: expert medical, comunicator, colaborator, manager, mediator de sănătate (descrise în tabelul 1)

ACTIVITATEA CLINICĂ DE AMBULATOR:

- Rezidenții vor fi implicați activ în lucrul cu pacienții din cadrul centrelor consultative, policlinici, periodic vor activa în cabinetele consultative specializate
- Rezidenții vor practica consultația pacienților de ambulator, prescrierea documentelor specifice (fișele de ambulator), vor face cunoștință cu regulile de supraveghere a pacienților cu boli ale sistemului digestiv cronic
- Vor căpăta cunoștințe în vederea structurii și funcțiilor sistemului de sănătate raional, municipal și republican
- Rezidentul va căpăta competențe în accesarea impactului maladiei gastrointestinale și hepato-biliare în sfera socială și interrelației productive cu serviciul de sănătate public
- Vor identifica rolul gastroenterologului în medierea accesului pacientului către serviciul de sănătate privat, către listele de așteptare pentru intervenții terapeutice sau diagnostice/ ori către spitalizare
- Rezidenții vor căpăta cunoștințe în aspectul psihosocial al bolii gastroenterologice cronice
- Vor fi implicați în screeningul persoanelor din grupele de risc pentru diverse boli hepatice sau ale tractului digestiv
- Vor căpăta experiență în supravegherea longitudinală a pacientului cu boală cronică hepatică sau gastroenterologică
- Rezidenții se vor familiariza cu diferite modalități de abordare a pacientului prin utilizarea standardelor medicale în funcție de cost-eficacitate

Obiectivele specifice ale rezidentului gastroenterolog, pentru activitatea sa clinică atât de ambulator, cât și spitalicească sunt detaliate în tabelul 1.

Tabel 1

OBIECTIVELE SPECIFICE ALE REZIDENTULUI GASTROENTEROLOG PE ANII DE STUDIU

Anul I-II	
Expert medical/profesional	<ul style="list-style-type: none"> • Executarea unei consultații medicale, incluzând și îndeplinirea documentelor specifice medicale în forma scrisă. • Aptitudinea în evaluarea anamnezei bolii. • Evaluarea fizică a unui bolnav. • Selectarea unui plan de investigații conform cost-eficacitate. • Demonstrarea cunoștințelor în anatomie, embriologie, fiziologie, farmacologie, biologie moleculară specifică tractului gastrointestinal și sistemului hepato-biliar. • Implementarea unui plan de management eficient în colaborare cu pacienții, familiile lor și personalul medical. • Demonstrarea performanțelor de diagnostic de bază prin endoscopie și ecografie.
Comunicator	<ul style="list-style-type: none"> • Stabilirea interrelațiilor pozitive terapeutice dintre pacient și familia sa/rudele caracterizată prin: înțelegere, respect,

	<p>onestitate.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Înțelegerea principiului de „îngrijire – centralizată” a pacientului, considerând speranțele bolnavului, anamneza eredocolaterală. • Comunicarea cu acuratețe a informației despre diagnostic, prognostic și risk/beneficiu al testelor și opțiunilor terapeutice pacientului, familiei sale sau colegilor medicali incluși în evaluarea acestui pacient. • Angajarea pacientului, familiei pacientului și colegilor specialiști (interdisciplinari) în formarea deciziei optime pentru terapia și îngrijirea pacientului respectiv.
Colaborator	<ul style="list-style-type: none"> • Înțelegerea și implementarea îngrijirii multidisciplinare a pacientului cu afecțiune gastrointestinală prin suportul specialiștilor aliați: chirurghi, radiologi, morfopatologi, nutriționiști, nurse, lucrători sociali, fizioterapeuți. • Participarea efectivă în întruniri interdisciplinare ce vor contribui la investigații adiționale și management colaborativ al pacientului. • Stabilirea unei colaborări efective de cercetare.
Manager	<ul style="list-style-type: none"> • Înțelegerea și cunoașterea structurii și funcțiilor sistemului de sănătate raional, municipal și republican. • Demonstrarea competențelor unui management de urgență al unei situații clinice. • Instituirea unui plan de management eficient al unui pacient cu afecțiune gastrointestinală utilizând resursele disponibile. • Participarea efectivă în întruniri interdisciplinare.
Mediator de sănătate	<ul style="list-style-type: none"> • Identificarea oportunităților de susținere, promovare a sănătății și prevenire a afecțiunii concrete pentru fiecare pacient. • Înțelegerea rolului de screening și de supraveghere a maladiilor tractului gastrointestinal și sistemului hepato-biliar. • Competențe în accesarea impactului maladiei gastrointestinale și hepato-biliare în sfera socială și interrelației productive cu serviciul de sănătate public. • Înțelegerea rolului gastroenterologului în medierea accesului pacientului către serviciul de sănătate privat, către listele de așteptare pentru intervenții terapeutice sau diagnostice/ori către spitalizare.
Cercetare	<ul style="list-style-type: none"> • Demonstrarea eficienței sau competenței în cercetare, apreciere și aplicare a literaturii medicale în evaluarea diverselor cazuri clinice. • Demonstrarea abilităților pedagogice efective în lucrul cu studenții. • Înțelegerea rolului de cercetător în cunoașterea avansată a afecțiunii gastrointestinale. • Selectarea unui proiect de cercetare științifică.
Anul III – IV	
Expert medical/profesional	<ul style="list-style-type: none"> • Efectuarea unor expertize medicale în diverse cazuri clinice (prezentare de cazuri clinice, evaluare de cazuri medico-legale). • Recunoașterea problemelor comune ce afectează copiii și adolescenții în unele maladii de tranziție (celiachia, fibroza chistică, maladii ereditare hepatice) și unele aspecte de diagnostic la etapa de preadult a acestor afecțiuni. • Recunoașterea unor maladii hepatice, specific femeilor (sarcina). • Discuția și integrarea unor aspecte avansate în managementul afecțiunilor gastrointestinale și hepato-biliare (terapia biologică, endoscopia terapeutică).
Comunicator	<ul style="list-style-type: none"> • Comunicarea și cooperarea efectivă și independentă cu internștii, medicii de familie sau alți specialiști aliați, precum și cu agenții de sănătate atribuite îngrijirii pacientului respectiv.

	<ul style="list-style-type: none"> • Demonstrarea capacităților consultativ-efective în prezentarea evaluării documentare (în formă scrisă sau verbală) și recomandărilor incluzând: raporturi procedurale sau de particularitate (în cazuri particulare, speciale); răspuns la cerințele altor specialiști în ce privește abordarea investigațională sau terapeutică a pacientului. • Demonstrarea aptitudinilor pentru informarea medicală efectivă în populația generală sau comunităților științifice.
Colaborator	<ul style="list-style-type: none"> • Demonstrarea încrederii în lucrul unei echipe interdisciplinare creată pentru managementul pacientului respectiv. • Formarea negocierii eficiente și colaborative în rezolvarea unor conflicte dintre alți membri încadrați în managementul pacientului respectiv. • Stabilirea unei colaborări efective în activitatea de cercetare, educare sau responsabilităților administrative.
Manager	<ul style="list-style-type: none"> • Demonstrarea unei înțelegeri a principiilor de finanțare a sănătății, incuzând: remunerarea specialistului, bugetarea și organizarea de fonduri de sănătate. • Abordarea aspectelor administrative pentru evaluarea pacientului ambulator și conexiunea lui cu serviciul spitalicesc (criterii de spitalizare) • Prezentarea abilităților de conducător (în activitatea de educare, cercetare, clinică)
Mediator de sănătate	<ul style="list-style-type: none"> • Demonstrarea cunoștințelor în ramura asigurării naționale de sănătate curentă cu interesarea maladiilor tractului gastrointestinal și hepato-biliar. • Identificarea oportunităților de susținere, promovare a sănătății și prevenire a afecțiunii concrete pentru fiecare pacient. • Înțelegerea relației cost/beneficiu al terapiei de urgență în patologia gastrointestinală și hepato-biliară. • Înțelegerea rolului de mediator în societățile profesionale sau grupuri de pacienți/organizații medicale private în reducerea răspândirii afecțiunilor digestive.
Cercetare	<ul style="list-style-type: none"> • Sinteza și prezentarea cunoștințelor căpătate în cadrul participării în simpozioane naționale/internaționale sau diverse workshop-uri. • Prezentarea rezultatelor obținute în cadrul proiectului de cercetare. • Prezentarea publicațiilor în reviste medicale.

METODE DE EVALUARE CERTIFICATIVĂ (anexa 3, 4, 5)

- La sfârșitul programului, rezidenții susțin un examen complet (probă scrisă, probe clinice și probă practică), care evaluează toate componentele competenței profesionale.
- Accesul la acest examen este condiționat de promovarea tuturor examenelor anterioare. Examenul de la sfârșitul programului va fi conceput de către responsabilul de program, în așa fel încât să evalueze nivelul de cunoștințe teoretice și practice și judecata clinică în toate domeniile în care medicul specialist gastroenterolog este obligat să aibă un înalt nivel de competență.
- Evaluarea rezidentului va fi bazată pe toate evaluările sumative și certificate anterioare (anexa 3, 4, 5).

STRUCTURA ȘI DURATA STAGIILOR

Stagii	Anul I	Anul II	Anul III	Anul IV
OBLIGATORII				
Gastroenterologie și hepatologie	45 săptăm	29 săptăm	20 săptăm	33 săptăm

Medicina internă: • Cardiologie • Pulmonologie • Ftiziologie • Reumatologie • Nefrologie • Endocrinologie		8 săpt 4 săpt 2 săpt 4 săpt		
Terapie intensivă			3 săpt 4 săpt	4 săpt
Oncologie				4 săpt
Hematologie				4 săpt
Echografie + imagistica tractului digestiv			8 săpt	
Endoscopia tubului digestiv			8 săpt	
Farmacologie clinică			2 săpt	
Suplimentar (extracurricular)				
Management medical		2 săpt		
Bioetica			1 săpt	
Morfopatologie			2 săpt	
Echografie + imagistică				4 săpt
Endoscopia tubului digestiv				4 săpt
Genetica în afecțiunile hepato-biliare și gastrointestinale				2 săpt

PROGRAMUL DE STUDIU POSTUNIVERSITAR PRIN
REZIDENȚIAT SPECIALITATEA GASTROENTEROLOGIE
REPARTIZAT PE ANII DE STUDII

ANUL I

STAGIU	DURATA
GASTROENTEROLOGIE ȘI HEPATOLOGIE în incinta Clinicii de Gastroenterologie și Hepatologie va include: • Gastroenterologie - Modulul 1, 2 (2.1, 2.2, 2.3, 2.4) • Hepatologie - Modulul 1, 2, 3 • Nutriție - Modulul 1	45 săptămâni 18 săptămâni 25 săptămâni 2 săptămâni

ANUL II

STAGIU	DURATA
GASTROENTEROLOGIE ȘI HEPATOLOGIE Gastroenterologie: Modulul 2 (2.4, 2.5, 2.6) Hepatologie: Modulul 4 (4.1, 4.2, 4.3, 4.4); 5 Nutriție: Modulul 2	29 săptămâni 8 săptămâni 18 săptămâni 2 săptămâni
MEDICINA INTERNĂ, va include: I. CARDIOLOGIE II. PULMONOLOGIE III. FTIZIOLOGIE	8 săptămâni 4 săptămâni 2 săptămâni
OPȚIONAL	
MANAGEMENT MEDICAL	2 săptămâni

ANUL III

STAGIU	DURATA
GASTROENTEROLOGIE ȘI HEPATOLOGIE • Gastroenterologie: Modulul 3, 4 • Hepatologie: Modulul 4 (4.5, 4.6); 5 (5.2); 6	20 săptămâni 6 săptămâni 13 săptămâni
MEDICINA INTERNĂ include: I. NEFROLOGIE II. ENDOCRINOLOGIE	3 săptămâni 4 săptămâni
ENDOSCOPIE DIGESTIVĂ	8 săptămâni
ECOGRAFIA ORGANELOR ABDOMINALE IMAGISTICA TRACTULUI DIGESTIV	8 săptămâni
OPȚIONAL	
ECHOGRAFIA ORGANELOR ABDOMINALE	4 săptămâni
ENDOSCOPIA DIGESTIVĂ	4 săptămâni
BIOETICA	2 săptămâni

ANUL IV

STAGIU	DURATA
GASTROENTEROLOGIE ȘI HEPATOLOGIE • Gastroenterologie - Modulul 4 • Hepatologie - Modulul 7, 8, 9 • Nutriție - Modulul 3	33 săptămâni 8 săptămâni 22 săptămâni 3 săptămâni
TERAPIE INTENSIVĂ	4 săptămâni
ONCOLOGIE	4 săptămâni
HEMATOLOGIE	4 săptămâni
OPȚIONAL	
GENETICA MEDICALĂ ÎN AFECȚIUNILE HEPATO-BILIARE ȘI GASTROINTESTINALE	2 săptămâni

RESPONSABILII DE PROGRAMUL DE STUDIU
PENTRU STAGII ÎN PREGĂTIREA POSTUNIVERSITARĂ
A REZIDENȚILOR LA SPECIALITATEA
GASTROENTEROLOGIE

Stagiul	Centrul de instruire	Responsabili
Stagiul de Gastroenterologie și Hepatologie	Clinica medicală N4 Departamentul de Gastroenterologie și Hepatologie din incinta IMSP, SCR	Vlada-Tatiana Dumbrava Nicolae Proca Adela Țurcanu Elina Berliba
Stagiul de medicină internă Pulmonologie	Clinica Medicală N1 Spitalul Municipal N3	Sergiu Matcovschi
Ftiziologie	Clinica de Pneumoftiziologie Spitalul Clinic Municipal de Ftiziopulmonologie	Constantin Iavorschii Aurelia Ustian
Reumatologie Nefrologie	Clinica Medicală N5 – Reumatologie (Nefrologie) IMSP, SCR	Liliana Groppa Svetlana Agachi
Cardiologie	Clinica Medicală N3 Institutul de Cardiologie	Valeriu Revenco

Endocrinologie	Clinica de Endocrinologie IMSP, SCR	Lorina Vudu Gheorghe Caradja
Stagiul de oncologie	Catedra de Oncologie, Hematologie și Radioterapie/Institutul Oncologic	Ion Mereuță Nicolae Ghidirim
Stagiul de hematologie	Catedra de Oncologie, Hematologie și Radioterapie/Institutul Oncologic	Ion Mereuță Maria Robu
Stagiul de morfofpatologie	Catedra Morfofpatologie Bloc didactic N1	Constantin Marian Vasile Vatamanu
Stagiul de terapie intensivă	Clinica de Anesteziologie și Reanimatologie N2 IMSP, SCR	Victor Cojocaru
Stagiul de bioetică	Catedra Filosofie și Bioetica/Bloc didactic N4	Ojovanu Vitalie
Stagiul de management medical	Catedra Economie, management și psihopedagogie în medicină/Bloc didactic N4	Ețco Constantin Ludmila Gomma
Stagiul de farmacologie clinică	Curs de Farmacoterapie	Victor Darciuc
Stagiul de ecografie abdominală	Catedra de Radiologie și Imagistică - Curs de ecografie Centrul Diagnostic	Rotaru Natalia Testemițanu A. Țurcanu Vasile
Stagiul de endoscopie digestivă	Catedra Chirurgie N1 "Nicolae Anestiadi" Curs de Endoscopie Spitalul de urgență	Ghereg Anatol
Stagiul de imagistică	Clinica de Radiologie și Imagistică/IMSP, SCR	Natalia Rotaru

DIRECȚIILE DE CERCETARE ALE CENTRULUI DE STUDIU POSTUNIVERSITAR PRIN REZIDENȚIAT LA SPECIALITATEA GASTROENTEROLOGIE (Clinica Medicală N4/Disciplina Gastroenterologie)

Afecțiunile hepatice:

Patologia hepatică cronică virală și nonvirală. Patologia hepatică rară.

Afecțiuni gastrointestinale: patologie esofagiană, gastrică, biliară intestinală și pancreatică.

TEMATICAȘIRESPONSABILIPENTRUPROGRAMUL DE STUDIU POSTUNIVERSITAR PRIN REZIDENȚIAT LA SPECIALITATEA GASTROENTEROLOGIE

MODULUL	GASTROENTEROLOGIE	RESPONSABILI
1	Organizarea serviciului de gastroenterologie/hepatologie	Prof. univ. Vlada-Tatiana Dumbrava Conf. univ. N.Proca
1.1	Organizarea serviciului gastroenterologic în Republica Moldova	Conf. univ. Ludmila Tofan-Scutaru
1.2	Activitate de ambulator și spitalicească ale specialistului gastroenterolog	Conf. univ. Iurie Moscalu
1.3	Aspecte socio-economice ale	

1.4	gastroenterologiei/hepatologiei Expertiza medicală a muncii a bolnavilor cu afecțiuni gastroenterologice/hepatice	
2	Gastroenterologie clinică	Prof. univ. Vlada-Tatiana Dumbrava Conf. univ. Angela Peltec Conf. univ. Elina Berliba
2.1	Aspect de structură și funcționalitate a tractului digestiv (anatomie, fiziologie și patofiziologie). Evaluarea clinico-paraclinică a bolnavului gastroenterologic. Metode de laborator și instrumentale de diagnostic.	
2.2	Afecțiunile esofagului funcționale și organice.	Conf. univ. N.Proca
2.3	Afecțiunile stomacului și duodenului	Conf. univ. Angela Peltec Conf. univ. Iu. Moscalu
2.4	Patologia intestinală (intestinul subțire și gros).	Conf. univ. DHM Svetlana Țurcan
2.5	Patologia pancreasului	Conf. univ. Ludmila Tofan-Scutaru Conf. univ. N. Proca
2.6	Afecțiunile tractului biliar organice și funcționale.	
3	Afecțiunile digestive în sarcină	Prof. univ. Vlada-Tatiana Dumbrava Conf. univ. N. Proca Conf. univ. Ludmila Tofan-Scutaru
4	Stări de urgență în gastroenterologie	Prof. univ. Vlada-Tatiana Dumbrava Conf. univ. Angela Peltec

HEPATOLOGIE

1.	Ficatul – entitate structurală și funcțională	Prof. univ. Vlada-Tatiana Dumbrava Conf. univ. Adela Țurcanu
1.1	Anatomia, fiziologia și patofiziologia ficatului.	
1.2	Abordarea clinică a pacientului cu maladie hepatică. Sindroame clinice hepatice.	
1.3	Evaluarea paraclinică ale afecțiunilor hepatice. Sindroame biochimice hepatice.	
1.4	Metode de investigație ale afecțiunilor hepatice. Evaluarea invazivă și noninvazivă hepatică.	
2.	Icterus și hiperbilirubinemia	Prof. univ. Vlada-Tatiana Dumbrava Conf. univ. Elina Berliba
3.	Afecțiuni hepatice virale (B, C, D) și terapia antivirală Planul național de combatere a hepatitelor virale B, C, D	Prof. univ. Vlada-Tatiana Dumbrava Conf. univ. Ludmila Tofan-Scutaru Conf. univ. Adela Țurcanu Conf. univ. Elina Berliba
4.	Patologia hepatică nonvirală	Prof. univ. Vlada-Tatiana Dumbrava
4.1	Hepatita autoimună	Conf. univ. Elina Berliba
4.2	Ficatul și alcoolul	Conf. univ. Adela Țurcanu

4.3	Ficatul și medicamentele	Conf.univ. N.Proca
4.4	Ficatul gras nonalcoolic	
4.5	Ciroza biliară primitivă	
4.6	Colangita sclerozantă primitivă	
5.	Ciroza hepatică și complicațiile hipertensiunii portale	Prof. univ. Vlada-Tatiana Dumbrava Conf. univ. Ludmila Tofan-Scutaru
6.	Patologia hepatică metabolică ereditară	Prof. univ. Vlada-Tatiana Dumbrava Conf. univ. Adela Țurcanu
6.1	Hemocromatoza ereditară	
6.2	Boala Wilson	
6.3	Deficitul de alfa 1 antitripsină	
7	Afecțiunile hepatice și sarcina	Prof. univ. Vlada-Tatiana Dumbrava Conf. univ. N. Proca Conf. univ. Ludmila Tofan-Scutaru Conf. univ. Elina Berliba
8	Transplantologie. Abordarea pre- și posttransplant a pacientului	Prof. univ. Vlada-Tatiana Dumbrava Cercet. științ. Natalia Taran Conf. univ. Angela Peltec
9	Stări critice în patologia hepatică	Prof. univ. Vlada-Tatiana Dumbrava Conf. univ. Ludmila Tofan
NUTRIȚIA ÎN AFECȚIUNI GASTROENTEROLOGICE ȘI BOLI HEPATICE		
1	Nutriția în patologia gastrointestinală	Prof. univ. Vlada-Tatiana Dumbrava Conf. univ. N. Proca Conf. univ. Adela Țurcanu Conf. univ. Elina Berliba
2	Nutriția în afecțiunile hepatice	
3	Nutriția enterală și parenterală	

Anexa 3

METODE DIDACTICE UTILIZATE ÎN INSTRUIREA REZIDENTULUI

Metode didactice	Parametru formativ*
1. Autopregătire (tratate, reviste, internet)	1, 2
2. Educația (de către cadrul didactic) la camera de gardă și la patul bolnavului	1, 2, 3, 4
3. Cursuri	1, 2
4. Conferințe monodisciplinare	1, 2
5. Conferințe multidisciplinare	1, 2
6. Demonstrații și lucrări practice (inclusiv laborator paraclinic orientat către gastroenterologie)	1, 2, 3
7. Analiză a literaturii existente	1, 2
8. Manifestări științifice extraspitalicești	1, 2
9. Cercetare	1, 2

*1=cunoștințe; 2=aptitudini; 3=atitudini; 4=experiență

Anexa 4

METODE DE EVALUARE FORMATIVĂ

Metode de evaluare	Ce evaluează*	Cine evaluează	Metodologie	Periodicitate
1. Observarea activității zilnice	1, 2, 3, 4	Cadrul didactic îndrumător	Vizite zilnice	Permanent
			Evaluare directă	Permanent

			Responsabilul de program	Vizite clinice	Săptămînal
	- propriu-zisă - evaluare periodică a foilor de observație			Evaluare directă	Anual
2.	Observarea activității de către responsabilii - lucrărilor practice - cercetare etc.	1, 2, 4	Cadrul didactic îndrumător	Discuție cu responsabilii - lucrărilor practice - cercetare, etc.	Anual
			Responsabilul de program		Anual
3.	Colocvii	1, 2	Cadrul didactic îndrumător	Metodologie stabilită de responsabilul de program/modul și aplicată de cadrele didactice	Cel puțin la sfîrșitul fiecărui modul/stagiului de pregătire

*1=cunoștințe; 2=aptitudini; 3=atitudini; 4=experiență

Metodă de înregistrare și/sau notare: Calificativ acordat la sfîrșitul modulului/stagiului de cadrul didactic îndrumător și inclus în Caietul de stagiul și portofoliu

Anexa 5

METODE DE EVALUARE SUMATIVĂ

Metode de evaluare	Ce evaluează*	Cine evaluează	Metodologie	Periodicitate
1. Examenе scrise	1, 2	Responsabilul de program/modul	Răspunsuri redacționale/cu răspuns multiplu la alegere	La sfîrșitul fiecărui modul, cu excepția celor de nefrologie clinică și TSFR, care sunt anuale
2. Examenе orale/colocvii	1, 2, 3	Responsabilul de program/modul	Metodologie stabilită de conducătorul stagiului și aplicată de cadrele didactice	La sfîrșitul fiecărui modul, cu excepția celor de nefrologie clinică și TSFR care sunt anuale
3. Examen practic	1, 2, 3, 4	Responsabilul de program/modul	Caz clinic	La sfîrșitul fiecărui modul, cu excepția celor de nefrologie clinică și TSFR, care sunt anuale
4. Evaluarea capacității de efectuare a manevrelor invazive	1, 2, 4	Cel puțin 3 cadre didactice, cel puțin 6 manevre Responsabilul de program	În funcție de situația specifică (pacient/simulare)	În momentul în care îndrumătorul direct și rezidentul își declară competența
5. Intervievarea colegilor și a pacienților	3	Colegii și pacienții Îndrumătorul direct	Recomandată	Anual
6. Evaluarea portofoliului de realizări	1, 4	Responsabilul de program	Evaluarea Caietului de stagiul și Portofoliului	Anual

*1=cunoștințe; 2=aptitudini; 3=atitudini; 4=experiență

Metodă de înregistrare și/sau notare: Calificativ acordat la sfîrșitul modulului/stagiului de cadrul didactic îndrumător și inclus în Caietul de stagiul și portofoliu

Bibliografia

1. Babiuc C., Vlada-Tatiana Dumbrava Medicină Internă. Vol.II. Gastroenterologie. Hepatologie. Reumatologie. Balacron SRL, Chișinău. 2007, p.240. ISBN 978-9975-100-21-2.
2. Berliba E., Țurcanu A. Autoimmune hepatitis. Guidelines for students. Chișinău: CEP „Medicina”, 2014, 69 p. ISBN 978-9975-118-35-4
3. Dumbrava V.-T., Berliba E., Lupașco Iu. Ficatul și alcoolul. Monografie. Chișinău, 2008, 298p.
4. Dumbrava V., Lupașco Iu., Țurcan S. Berliba E., Țurcanu A., Tofan-Scutaru L., et al Bazele hepatologiei. Monografie în 2 volume, Chișinău, 2010, 400 p.(I-ul volum), 416 p. (vol.II).
5. Dumbrava V-T, Lupașco Iu., Romanciuc I., ș.a. Bazele hepatologiei. Compendiu pentru studenți și rezidenți în 2 volume. "Tipografia Sirius", Chișinău, 2010, 350 p., 400 p. ISBN 978-9975-9896-6-4
6. Vlada Dumbrava, Minodora Mazur, Adela Țurcanu: Ficatul și medicamentele/ Ghid practic/ Chișinău 2004/100 p.
7. Mauss Stefan, Berg Thomas, Rockstroh Juergen, Sarrasin Christoph, Heiner Wedemeyer. Hepatology – a clinical textbook. 2016, 7th Edition, 2016 Printed in Germany by Druckerei Heinrich GmbH, Hans-Böckler-Str. 4, 56070 Koblenz. 710 p. ISBN: 978–3–941727–18–2
8. Peltec A., Țurcanu A. Inflammatory bowel disease. Basic facts. Guidelines for students. Chișinău: CEP „Medicina”, 2014, 87 p. ISBN 978-9975-118-44-4.
9. Peltec A., Berliba E. Gastritis and Gastropathy. Basic facts. Guidelines for students. Chișinău: CFP Medicina, 2014, 67 p. ISBN 978-9975-118-44-6.
10. Pascu Ovidiu.. Gastroenterologie și hepatologie. Bazele practicii clinice. Editura Medicală Universitară «Iului Hațieganu» Cluj-Napoca, 2008, P. 605
11. Prisacari V., Paraschiv A., Spînu C., Holban T., Rîmiș C., Guriev V., Lupașco Iu. Hepatitele virale parenterale și cirozele hepatice – epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul. Monografie, Chișinău, 2013, 400 p.
12. Țurcanu A., Berliba E. Wilson's disease. Basic facts. Guidelines for students. Chișinău: CEP „Medicina”, 2014, 65 p. ISBN 978-9975-118-36-1
13. Țurcanu A. Wilson's disease. Self-assessment workbook. Guidelines for students. Chișinău: CEP „Medicina”, 2014, 22 p. ISBN 978-9975-118-36-1.
14. Țurcan S. Colita ulcerosă. Monografie. Centrul Editorial-poligrafic Medicina., Chișinău, 2012, 192 p.
15. Podolsky Daniel K., Camillery Michael et. al. Yamada's Textbook of Gastroenterology, 2 Volume Set, 6th Edition 3450 p., ISBN: 978-1-118-51206-7



VOLUMULUI ASISTENȚEI MEDICALE ACORDATE DE MEDICII REZIDENȚI ȘI LIMITELE DE COMPETENȚĂ LA SPECIALITATEA GASTROENTEROLOGIE

Dumbrava Vlada-Tatiana, Proca N., Țurcanu Adela, Berliba Elina
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Abrevieri: Interpretare – I, Asistare – A, Executare – E

COMPETENȚE PROFESIONALE ȘI ASISTENȚA MEDICALĂ ACORDATĂ	VOLUMUL (Nr. pacienți examinați/ proceduri medicale/ investigații clinice)
ANUL I	
Examenul clinic al pacientului gastroenterologic (inspecția, palpația, percuția, auscultația). Evaluarea manifestărilor digestive și extradiigestive, hepatice și extrahepatice. E.	200
Formularea corectă a diagnosticului clinic al pacientului cu afecțiune hepatică sau gastrointestinală, luând în considerație recomandările actualizate, curente ale ghidurilor internaționale. E.	200
Evaluarea parametrilor antropometrici ai pacienților gastroenterologici. E. I.	200
Evaluarea stării nutriționale al pacientului de profil gastroenterologic sau hepatobiliar. E.	200
Buletine hematologice. Indicații. I.	200
Imunograma umorală (IgA, IgM, IgG) și celulară (CD3, CD4, CD8, CD16). CIC. Crioglobuline. I.	40-50
Ionograma serică (Ca, Na, K, Mg, Fe). Indicații. I.	
Autoanticorpii hepatici specifici (ANA, antiLKM, antiSMA, SLA, AMA, AMA-M2, anti DNA, antifosfolipidici, anticardiolipidici, pANCA, ASCA). Indicații. I.	30-40
Teste serologice de evaluare a gastritei cronice tip A (autoanticorpii antiparietali, antifactor Castl), gastritei cronice tip B (anticorpii anti H.pylori). I.	30-40
Coprocitograma. Sânge ocult în masele fecale. Tehnici. Indicații. I.	50
Copro parazitologia. Coprocultura. Tehnici. Indicații. I.	50
Calprotectina în masele fecale. Clostridium difficile, toxina A,B. Indicații. I.	30
Testele de evaluare a f-ției exocrine a pancreasului (enzimele serice (amilaza, lipaza, tripsinogen, fosfolipaza), elastaza masele fecale). Indicații. Tehnici. I.	30
Teste de absorbție a glucidelor (testul de toleranță la lactoză, testul la D-xiloza). Tehnici. Indicații. I.	30
Testul cu urează pentru determinarea Ag. H.pylori. Ag. H.pylori în masele fecale. Tehnici. Indicații. I.	30-50

Urinograma. Profilul biochimic (Cuprul în urină, Pb în urină) al urinei. Tehnici. I.	100
Paracenteza de diagnostic. Tehnici. Indicații. E.	15-20
Paracenteza curativa. Tehnici. Indicații. A. I.	15-20
Examenu general și bacteriologic al lichidului ascitic. Tehnici. I.	20
Chestionarul AUDIT, GAGE în boli hepatice alcoolice. Utilizare. I.	30
Scorul Child-Pugh, Meld, Madrey. Utilizare și calculare. E. I.	100
Scorul FIB-4, BEA, APRI. Calculare. E. I.	100
Calcularea bilanțului energetic în 24 ore. E.	50
Calcularea necesității hidrice la pacientul cu ascită. E. I.	30
Teste biochimice hepatice (parametrii s-lor: citolitic, colestatic, imunoinflamator, hepatopriv). Indicații. I.	200
Markerii serologici ai virusurilor hepatotrope obligatorii: B, C, D, E și infecțiilor facultativ-hepatotrope: HSV, EBV, CMV. Tehnici, Indicații. I.	100 -150
Evaluarea moleculară a virusurilor hepatice prin PCR (AND VHB, ARN VHC, ARN VHD). Genotiparea virusurilor hepatice. Indicații. I.	50
Teste genetice în bolile hepatice (mutații ale genei ATP7B, genei HFE, genei UDP, alfa-antitripsinei ș.a.). Indicații. I.	30
Teste genetice în maladiile tubului digestiv și pancreasului (defecte de genă specifice mucoviscidozei, celiachiei, pancreatitei ereditare ș.a). Indicații. I.	20
Evaluarea marcherilor tumorali în patologia hepatică și gastrointestinală. Indicații. I.	50
Teste pentru evaluarea malabsorbției și maldigestiei intestinale. Indicații. I.	20
Sondaj duodenal polifracționat. Tehnici. Indicații. A. I.	30
Sondaj duodenal orb. Tehnici. Indicații. E.	30
Tușeu rectal. Tehnici. Indicații. E. I.	10
Rektoromanoscopia. Tehnici. Indicații. E. I.	5
Clister evacuator. Tehnici. Indicații. E. I.	20
Lavaj gastric. Tehnici. Indicații. E. I.	5
Exfuzie sanguină. Tehnici. Indicații. A.	5
Transfuzii de plasmă proaspăt congelată, albumină. Tehnici. Indicații. E.	
Pregătirea bolnavului pentru irigoscopie, colonoscopie, rektoromanoscopie. Tehnici. E.	20
Calcularea dosajului medicamentos și concentrației soluțiilor pentru perfuziile intravenoase. E.	
Fibrotest/Fibromax. Tehnici. Indicații. I.	20-25
Fibroscan. Indicații. Tehnici. I.	30
Paracenteza de diagnostic și curativă. Tehnici. Indicații. A.	10
Biopsie hepatică. Tehnici. Indicații. A. I.	10
Completarea documentelor medicale (foia de observație, extrasul medical, certificate de concediu medical, fișa de ambulator). E. I.	50
Selectarea pacienților eligibili pentru spitalizare în secțiile de gastroenterologie, hepatologie. E.	30
Selectarea pacienților cu hepatita cronică virală B, C, D eligibili pentru terapia antivirală. E.	30
Monitorizarea pacienților cu hepatita cronică virală B, C, D non-eligibili către terapia antivirală. E.	30
Screeningul pacienților din grupele de risc pentru maladii hepatice la nivel de centru consultativ specializat. E.	30
Informarea și educarea pacientului de profil gastroenterologic sau hepatobiliar cu regimul nutrițional și de activitate optim și individualizat, pentru sporirea calității vieții și reducerea decompensării maladiei. E.	200
Demonstrarea eficienței sau competenței în cercetare, apreciere și aplicarea literaturii medicale în evaluarea diverselor cazuri clinice. E.	30
Participarea activă în diverse manifestări științifice naționale sau internaționale, documentate prin certificate. E.	5-10
Aplicarea îngrijirii multidisciplinare a pacientului cu afecțiune gastrointestinală sau hepatobiliară prin suportul specialiștilor aliați: chirurghi, radiologi, morfopatologi, nutriționiști, nurse, lucrători sociali, fizioterapeuți. E.	30
Aplicarea principiului de „îngrijire – centralizată” a pacientului, considerând speranțele bolnavului, anamnezei eredocolaterale. E.	30
Demonstrarea competențelor managementului de urgență al situației clinice din patologia gastrointestinală sau hepatobiliară. E.	30
Durerea retrosternală de origine esofagiană. Ajutor de urgență.	10
Sughit. Vomă. Ajutor de urgență.	10
Colică biliară. Ajutor de urgență.	10
Durere abdominală. Ajutor de urgență.	10
Reacție alergică. Ajutor de urgență.	10
ANUL II	
Examen clinic al pacientului cu afecțiune respiratorie (acuze, anamneza, inspecție, palpația, percuția și auscultația). Identificarea factorilor de risc și agravanți	30

pentru patologia respiratorie. E.	
Recoltarea corectă și examenul general al sputei. Tehnici. E.	20
Frotiul sputei. Tehnici. E. I.	10
PEF-metria (peak expiratory flow). Tehnici. E. I.	20
Spirografia. Tehnici. Indicații. I.	20
Puncția pleurală. Tehnici. Indicații. E.	5 – 10
Examenul lichidului pleural. Tehnici. Indicații. I.	5 – 10
Radiografie pulmonară. Tehnici. Indicații. I.	20
Examenul clinic al pacientului cardiac (date subiective, anamneză, inspecție, palpația, percuția și auscultația cordului). Anamneză erededocolaterală și factorii de risc implicați în afecțiunea cardiovasculară. Formularea corectă a diagnosticului afecțiunii cardiovasculare. E.	30
Tensiunea arterială. Tehnici de măsurare. E. I.	100
ECG. Tehnici. Indicații. E.I.	30
Ecocardiografie. Tehnici. Indicații. I.	30
Holter – ECG. Indicații. I.	20
Test de efort cardiovascular. Indicații. I.	
Examen clinic al pacientului reumatic (acuze, anamneză, inspecție, palpație, percuție, auscultație). Formularea corectă a diagnosticului clinic pentru patologia reumatologică. E.	30
Osteodensitometria. Tehnici. Indicații. A. I.	10
Probe reumatice. Indicații. I.	20
Artroscopie. Tehnici. Indicații. A. I.	5
Examenul clinic al pacientului cu afecțiune hepatică sau gastrointestinală. Identificarea factorilor de risc în achiziția unor afecțiuni (hepatite virale) și pentru progresia unor maladii. Formularea corectă a diagnosticului clinic. E.	50
Identificarea și examenul clinic al pacienților cu afecțiuni gastroenterologice sau hepatobiliare de tranziție (celiachia, fibroza chistică, maladii ereditare hepatice, ș.a.) și recunoașterea unor aspecte de diagnostic la etapa de preadult a acestor afecțiuni. E.	20
Identificarea semnelor de alarmă la pacienții cu patologie funcțională a tubului digestiv și evaluarea ulterioară a acestor pacienți. E.	30
Biopsie hepatică. Tehnici. Indicații. A.	5
Paracenteza de diagnostic și evacuatorie. Tehnici. Indicații. A.	10
Sondaj duodenal polifracționat. Tehnici. Indicații. E. I.	10
Sondaj duodenal orb curativ. Tehnici. E.	30
Examenul lichidului duodenal (obținut prin sondaj duodenal). Tehnici. I.	30
Examen morfologic al țesutului hepatic. I.	10
Transfuzii de sânge și derivate sanguine. Tehnici. Indicații. E.	
Selectarea pacienților cu hepatita cronică virală B, D, C pentru terapia antivirală. Prioritizarea pacienților pentru terapia antivirală. E.	30
Inițierea terapiei antivirale a pacienților cu hepatita cronică virală (B, C, D). E.	30
Pulsterapia cu corticosteroizi la pacienții cu patologie autoimună hepatică. E.	5
Consultația pacienților de profil gastroenterologic sau hepatobiliar (examen clinic și paraclinic) la invitația altor specialiști din alte secții sau instituții medico-sanitare. E.	30
Completarea documentelor medicale (fișa medicală de staționar și ambulatorie, certificat de concediu medical, foia de indicații terapeutice, extras medical, fișe de trimitere către alți specialiști). E.	30
Participarea în expertiza gradului de dizabilitate a pacientului cu maladie hepatică sau gastroenterologică. E.	30
Instituirea planului de management eficient al pacientului cu afecțiune gastrointestinală sau hepatobiliară utilizând resursele medicale disponibile. E.	30
Participare activă (prezentări de caz, comunicări, publicare de articole sau rezumate) în cadrul conferințelor, simpoziunelor, work-shop-urilor naționale și internaționale, documentate prin certificate. E.	5-10
Pleurizie masivă. Ajutor de urgență.	2-3
Insuficiența respiratorie acută. Ajutor de urgență.	2-3
Hemoragie digestivă superioară. Ajutor de urgență.	5 – 10
Criza hipertensivă. Ajutor de urgență.	30
Durerea retrosternală de genă cardiacă. Ajutor de urgență.	20
Criza de astm bronșic. Ajutor de urgență.	20
Reacție postransfuzională. Ajutor de urgență.	10
ANUL III	

Examenul clinic al pacientului (spitalizat sau ambulator) cu afecțiune endocrină (acuze, anamneză, inspecție, palpație, percuție, auscultație). Formularea corectă a diagnosticului de maladie endocrină.	30
Testarea glucozei cu glucometru. Testul de toleranță al glucozei. Profilul glicemic. Indicații. I.	30
Teste ale hormonilor glandei tiroide, axului hipofizo-adreno-sexual. Indicații. I.	20
Ecografia tiroidei. Tehnici. Indicații. A. I.	10
Scintigrafia glandei tiroide. Tehnici. Indicații. I.	10
HOMA-index. Calculare. E. I.	30
Examenul clinic al pacientului cu afecțiune renală (acuze, anamneză, inspecție, palpație, percuție, auscultație). Formularea corectă a diagnosticului clinic al maladii renale. E.	30
Probe funcționale renale. Indicații. I.	20
Ecografia renală. Tehnici. Indicații. A. I.	20
Scintigrafia renală. Tehnici. Indicații. I.	10
Urografia i/v. Tehnici. Indicații. I.	5
Examenul clinic al pacientului cu afecțiune gastrointestinală (acuze, anamneza, inspecție, palpație, auscultație). Recunoașterea și identificarea maladiilor gastrointestinale ereditare. Formularea corectă a diagnosticului clinic. E.	100
Explorarea secreției gastrice (cu sonda Einhorn). Tehnici. Indicații. I.	10
Metode de stimulare directă și indirectă în evaluarea funcției exocrine a pancreasului. I.	10
Endoscopia digestivă superioară. Esofagoendoscopia. Pregătirea bolnavului. Tehnici. Indicații. E.	50
Biopsia mucoasei esofagiene. Tehnici. Indicații. E.	30
Endoscopia digestivă superioară. Gastroscopia. Pregătirea bolnavului. Tehnici. Indicații. E.	50
Biopsia mucoasei gastrice pentru determinarea infecției cu H.Pylori. Tehnici. Indicații. E.	50
Biopsia mucoasei gastrice și duodenale. Tehnici. Indicații. E.	50
Colonoscopia cu biopsia mucoasei intestinale. Pregătirea bolnavului. Tehnici. Indicații. E.	50
Frotiu din mucoasa gastrică și sau duodenală. Tehnici. E.	20
Frotiu din mucoasa intestinală. Tehnici. E.	20
Dilatate endoscopică a stenozei esofagiene. Tehnici. Indicații. A.	10
Manometria esofagiană. Tehnici. Indicații. I.	10
Capsula endoscopică. Indicații. A.I.	20
Polipectomie. Tehnici. Indicații. A.	10
PH-metria esofagiană. Tehnici. Indicații. I.	10
Pregătirea bolnavului pentru examenul radiologic al intestinului. Tehnici. E.	30
Radiografia abdominală simplă – ca metodă de explorarea a intestinului. Tehnici. Indicații. I.	30
Irigoscopia. bolnavului. Tehnici. Indicații. A. I.	30
R-scopia stomacului și esofagului. Pregătirea bolnavului. Tehnici. Indicații. A. I.	30
R-scopia stomacului și esofagului cu pasaj pe intestinul subțire și gros. Tehnici. Indicații. A. I.	30
Laparoscopia diagnostică. Tehnici. Indicații. Riscuri. Contraindicații. A.	10
Flebotomia curativă. Tehnici. Indicații. E.	10
Hemostaza endoscopică a HDS prin varice esofagiene. Indicații. E.	10
Ligaturarea v.esofagiene. Pregătirea bolnavului. Tehnici. Indicații. A.	10
Biopsie hepatică. Pregătirea bolnavului. Tehnici. Indicații. E.	10
Examen morfologic al țesutului hepatic. Tehnici. I.	30
Evaluarea riscului și complicațiilor procedurilor de diagnostic invaziv (endoscopia digestive, biopsia hepatica) în afecțiunile tractului digestiv, totodată recunoscând controverse curente și abordarea lternative. E.	30
Frotiu histologic din țesut hepatic. Tehnici. E.	30
Evaluarea pacienților pretransplant hepatic. Familiarizarea cu lista de așteptare pentru transplant hepatic. E.	20
Selectarea pacienților pentru transplant hepatic. E.	10
Monitorizarea bolnavului posttransplant hepatic. E.	10
Selectarea pacienților cu hepatita cronică virală B prioritari terapiei cu analogi nucleozidici. Evaluare preterapeutică și inițierea terapiei antivirale. Monitorizarea pe durata terapiei. E.	20
Selectarea pacienților cu hepatita cronică virală C prioritari terapiei free-interferon. Evaluarea preterapeutică și inițierea terapiei. Monitorizarea pe durata terapiei antivirale. E.	10

Consultația pacienților cu profil gastroenterologic sau hepatobiliar (examen clinic și paraclinic) din alte secții terapeutice și chirurgicale, sau alte instituții medico-sanitare la invitația altor specialiști. E.	50
Participarea în expertizarea vitalității, prin evaluarea gradului de dizabilitate al pacientului de profil gastroenterologic sau hepatobiliar. E.	30
Participare activă (comunicări, publicații) în cadrul conferințelor, seminarelor, simpoziunelor naționale sau internaționale, documentate prin certificate. E.	5-10
Durerea retrosternală non-cardiacă (esofagiană). Atitudine diferențiată. Ajutor de urgență.	30
Durerea abdominală. Atitudine diferențiată. Ajutor de urgență.	30
Comele hepatice. Ajutor de urgență.	5
Coma diabetică. Ajutor de urgență.	5
Angor pectoral. Ajutor de urgență.	10
Dereglări de ritm cardiac. Ajutor de urgență.	20
Hemoragie digestivă superioară. Ajutor de urgență.	10
Șoc anafilactic. Ajutor de urgență.	1-3
ANUL IV	
Examenul clinic al pacientului cu afecțiune hematologică, oncologică (acuze, anamneză, inspecție, palpație, percuție, auscultație). Identificarea factorilor de risc și persoanelor din grupul de risc pentru maladiile hematologice și oncologice. E.	20
Puncția măduvei osoase. Tehnici. Indicații. I.	5
Frotiu de sânge periferic. Tehnici. E. I.	5
Biopsie osoasă. Tehnici. Indicații. A.	3-5
Biopsia ganglionului limfatic. Tehnici. Indicații. A.	10
Examenul clinic (datele subiective, obiective) al pacientului în stare critică, spitalizat în secția de terapie intensivă. E.	20
Pulsoximetru. Tehnici. Indicații. E.	10
Defibrilarea și cardioversia. Tehnici. Indicații. E.	5-10
Puncția subclaviei. Tehnic. Indicații. A.	10
Oxygenoterapia. Tehnici. Indicații. E.	5
Administrarea aerosolilor. Tehnici. Indicații. E.	10
Aspirația și lavajul gastric. Tehnici. Indicații. E.	10
Introducerea și poziționarea sondei Blakemore. Tehnici. E.	10
Examenul clinic al pacientului cu maladii hepatice rare (acuze, anamneza, inspecție, palpație, percuție, auscultație). Recunoașterea maladiilor hepatice ereditare. Formularea corectă a diagnosticului clinic.	20
Examenul clinic (subiectiv și obiectiv) al gravidei cu afecțiune hepatică sau gastroenterologică. E.	10
Biopsia hepatică. Tehnici. Indicații. E.	10
Consultația pacientului (examenul clinico-paraclinic) cu afecțiune hepatobiliară sau gastroenterologică (din alte secții terapeutice și chirurgicale) la invitația altor specialiști. E.	50
Ecografia organelor abdominale. Pregătirea bolnavului. Indicații. Tehnici. E.I.	50
Doppler Duplex al sistemului portal. Tehnici. Indicații. E. I.	50
RMN abdominal (inclusiv și prin regim colangiografic). Pregătirea bolnavului. Tehnici. Indicații. A. I.	50
Tomografia computerizată a organelor abdominale (cu/fără contrast). Pregătirea bolnavului. Tehnici. Indicații. A.I.	20
Tomografia computerizată toracică, vasculară, cerebrală. Indicații. A.I.	10
Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică. Pregătirea bolnavului. Tehnici. Indicații. A.	10
Alcoolizarea tumorilor hepatice, radioablația tumorilor hepatice. Tehnici. Indicații. A.	10
Hemostaza endoscopică în hemoragia gastrică. Tehnici. Indicații. A.	10
Hemoragia digestivă inferioară. Ajutor de urgență.	10
Selectarea pacienților pentru transplant hepatic. E.	20
Monotorizarea pacientului posttransplant hepatic. E.	5
Participarea în diverse work-shopuri interdisciplinare, seminare, conferințe, congrese cu implicare nemijlocită prin comunicări orale sau postere. E.	3-5
Publicarea articolelor (tezis-uri, rezumate) în publicații de specialitate din țară și de peste hotare. E.	3-5
Demonstrarea capacităților consultativ efective prin evaluarea documentară (în formă scrisă sau verbală) și recomandărilor incluzând: rapoarturi procedurale sau de particularitate (în cazuri particulare, speciale); răspuns la cerințele altor specialiști în ce privește abordarea investigațională sau terapeutică a pacientului. E.	50
Utilizarea aspectelor administrative pentru evaluarea pacientului ambulator și conexiunea lui cu serviciul spitalicesc (criteriile de spitalizare). E.	30
Utilizarea și cunoașterea resurselor asigurării naționale de sănătate curentă în diagnosticul și tratamentul maladiilor tractului gastrointestinal și hepatobiliar. E.	50



RECENZIE LA MONOGRAFIA "HEPATITELE VIRALE B, C, D CRONICE LA COPII"

Vlada-Tatiana Dumbrava

*Dr.hab.șt.med., prof.universitar
Departamentul Medicină Internă,
șef catedră, disciplina Gastroenterologie*

Monografia "Hepatitele virale B, C, D cronice la copii" a doamnei conf. universitar, dr.șt.med., Tatiana Raba reprezintă o lucrare editorială interesantă și valoroasă pentru hepatologia pediatică autohtonă. Tema abordată de autoare prezintă atenție științifică pentru cercetători și medici practici în plan global dar și pentru cei din țara noastră datorită incidenței crescute a morbidității prin hepatite virale B, C, D cronice la copii și interesul tot mai mare acordat acestui capitol. Progresele științifice remarcabile din ultimele decenii în domeniul managementului hepatitelor virale B, C, D au permis elucidarea aspectelor etiopatogenetice în versiune contemporană și selectarea tratamentelor antivirale cost-eficiente și inofensive, dar care actualmente sunt rezervate la copii comparativ cu adulții.

Autoarea prezintă în lucrare cele mai recente date din literatura medicală mondială, un volum mare de informație privind epidemiologia, aspectele contemporane patogenetice, particularitățile clinico-paraclinice și evolutive ale hepatitelor virale B, C, D cronice la copii reflectate în surse bibliografice prestigioase mondiale și protocoale europene și internaționale aprobate recent de experții ESPGHAN, EASL și AASLD.

În monografie sunt trecute în revistă aspectele clasice morfo-funcționale, etio-patogenetice, epidemiologice, clasificările, particularitățile clinico-paraclinice ale infecției cronice cu VHB, VHC, VHD la copii, date privind tratamentul contemporan

antiviral, prognosticul și evoluția procesului cronic, metodele de profilaxie, acestea fiind comparate cu rezultatele experienței proprii în acest domeniu de mai bine de 30 de ani de activitate.

Relevante sunt rezultatele obținute de autor în tratamentul hepatitelor virale C cronice cu interferon alfa 2 b pegilat și ribavirină, autorul fiind printre primii care a acumulat această experiență terapeutică la copii în țara noastră și realizată în cadrul al 3-lea Program Național de combatere a hepatitelor virale B, C, D în Republica Moldova. Rezultatele modeste cu diminuarea nivelului viremiei obținute de autoare la administrarea remediei autohton "Pacovirină" în tratamentul hepatitelor virale B, C, D la copiii cu contraindicații la terapia clasică antivirală cu interferon sau/și ribavirină sunt unele încercări promițătoare de optimizare a schemelor de tratament la copii în țara noastră dar și pentru prima dată în plan mondial.

Monografia este bine fundamentată și bazată pe cunoștințe clasice, cu date recente apărute în cele mai valoroase surse bibliografice și evaluarea acestora cu experiența proprie. Prin conținutul său științific, această lucrare este un remarcabil eveniment publicistic, o reușită sursă de informație teoretică și practică, contribuție importantă cu caracter didactic, se adresează studenților, rezidenților, medicilor de familie, pediatriilor, gastroenterologilor și infecționiștilor, tuturor celor pasionați de hepatologia pediatică.

RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

1. Revista medicală științifico-practică „Arta Medica” publică editoriale, lucrări originale, referate generale, studii de cazuri clinice, recenzii de cărți și reviste, referate din literatura de specialitate, corespondențe (opinii, sugestii, scrisori), informații medicale.

2. Materialele ce se trimit spre publicare revistei „Arta Medica” vor include: varianta dactilografiată la două rânduri, mărimea caracterelor – de 14 puncte, pe o singură față a colii de hârtie, în două exemplare (una din ele cu viza șefului clinicii sau organizației de unde provine lucrarea); versiunea electronică în format Microsoft Word.

3. Manuscrisele, împreună cu o cerere de publicare din partea autorilor, vor fi predate sau vor fi adresate secretariatului revistei pe adresa MD-2025, Chișinău, str. N. Testemițanu 29, Spitalul Clinic Republican, et. 12, tel.: (0 22)72-91-18; 0-6978 7700.

4. Nu se vor trimite spre publicare articole ce au apărut ca atare și în alte publicații medicale.

5. Articolele vor cuprinde în ordine următoarele elemente:

a. titlu concis, reflectând conținutul lucrării;

b. autorii vor fi trecuți cu nume și prenume complete, titluri profesionale și științifice, instituția unde lucrează;

c. schema lucrării va cuprinde: introducere, material și metodă, rezultate, discuții și concluzii, bibliografia;

d. rezumatele vor fi atât în limba română cât și în limba engleză cu titlul tradus (obligatoriu);

e. referințele bibliografice vor cuprinde obligatoriu: autorii (numele și inițiala prenumelui), titlul articolului citat (în limba originală), revista (cu prescurtarea internațională), anul apariției, volumul, numărul paginilor.

Ex.: 1. Devaney E J. – Esophagectomy for achalasia: patient selection and clinical experience. *Ann Thorac Surg* 2001; 72(3):854-8

6. Dimensiunile textelor (inclusiv bibliografia) nu vor depăși 12 pagini pentru un referat general, 10 pagini pentru o cercetare originală, 5 pagini pentru o prezentare de caz, 1 pagină pentru o recenzie, 1 pagină pentru un rezumat de pe o lucrare străină. Dimensiunea unei figuri sau a unui tabel va fi de cel mult 1/2 pagină tip A4, iar numărul tabelor și figurilor din text va fi de cel mult jumătate minus unu din numărul paginilor dactilografiate.

7. Fotografii, desenele vor fi de o calitate bună și foarte bună, fiind prezentate la redacție în original (sau scanate la o rezoluție de 300 dpi în format TIFF).

8. Articolele ce nu corespund cerințelor menționate mai sus vor fi returnate autorilor pentru modificările necesare.

9. Pentru informații suplimentare accesați site-ul revistei <http://www.artamedica.md> sau contactați redacția revistei la telefoanele (+373 22) 72-91-18, (+373) 79434240 și prin e-mail: info@artamedica.md

COLEGIUL DE REDACȚIE