

**MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA**



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА**

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C LA ADULT

Protocol clinic național

Chișinău 2012

Protocol clinic național *Hepatita cronică virală C la adult*, Chișinău, martie, 2012

Aprobat prin ședința Consiliului de Experți ai Ministerului Sănătății al Republicii Moldova din 28.06.2012, proces-verbal nr. 2.

Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 805 din 13.08.2012 cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Hepatita cronică virală C la adult”

Elaborat de colectivul de autori:

Dumbrava Vlada-Tatiana	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Tofan-Scutaru Liudmila	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Holban Tiberiu	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Lupașco Iulianna	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Țurcanu Adela	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Țurcan Svetlana	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Berliba Elina	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Maximenco Elena	Programul Preliminar de Țară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare

Recenzenți oficiali:

Bivol Grigore	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Ghicavii Victor	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Gudumac Valentin	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Zatușevschi Ivan	Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Osoianu Iurie Bolocan Maria	Compania Națională de Asigurări în Medicină Consiliul Național de Acreditare și Evaluare

EDIȚIA II

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AASLD	Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (<i>American Association for the Study of the Liver Diseases</i>)
Ac	anticorpi
Ac anti-TSH	Anticorpi antireceptor pentru hormonul tireostimulator
ADN	acid dezoxiribonucleic
AgHBc	antigenul <i>cor</i> (c) al virusului hepatitic B
AgHBe	antigenul <i>e</i> al virusului hepatitic B (<i>antigen de infecțiozitate</i>)
AgHBs	antigenul superficial (<i>s</i>) al virusului hepatitic B (<i>antigen de suprafață</i>)
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 Ig M	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-LKM	anticorpi antimicrosomiali ficat/rinichi (<i>antibodies to liver/kidney microsome</i>)
anti-VCM Ig G sau Ig M	anticorpi către virusul citomegalic, clasa imunoglobulina G sau M
anti-VHC	anticorpi către virusul hepatitic C
anti-VHC Ig M	anticorpi către virusul hepatitic C, clasa imunoglobulina M
anti-VHD	anticorpi către virusul hepatitic D
anti-VHD Ig M	anticorpi către virusul hepatitic D, clasa imunoglobulina M
anti-VHS 1,2 Ig G sau Ig M	anticorpi către virusul <i>herpes simplex</i> , tipurile 1, 2, clasa imunoglobulina G sau M
ARN	acid ribonucleic
AST	aspartataminotransferază
BPCO	boală pulmonară cronică obstructivă
CH	ciroză hepatică
CT	tomografie computerizată
DVR	răspuns virusologic lent
DZ	diabet zaharat
ECG	electrocardiogramă
EIA	analiza imunoenzimatică (<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
EOT	răspuns viral la sfârșitul tratamentului
EPO	eritropoetină recombinată
EVR	răspuns virusologic timpuriu
FA	fosfatază alcalină
FEGDS	fibroesofagogastroduodenoscopie
GGTP	gamaglutamiltranspeptidază
HCC	carcinom hepatocelular (<i>hepatocellular carcinoma</i>)
HCV B	hepatită cronică virală B
HCV C	hepatită cronică virală C
HDLC	colesterolul lipoproteine cu densitate înaltă (<i>high density lipoprotein cholesterol</i>)
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos
IFN	interferon
Ig A	imunoglobulina A
Ig G	imunoglobulina G
Ig M	imunoglobulina M
INR	International Normalized Ratio
LDLC	colesterolul lipoproteine cu densitate joasă (<i>low density lipoprotein cholesterol</i>)
NR	nonresponder
PBH	biopsie hepatică prin puncție

PCR	reacție de polimerizare în lanț (<i>polimeraze chain reaction</i>)
PR	răspuns virusologic parțial
RIBA	analiza prin imunoblot recombinant (<i>recombinant immunoblot assay</i>)
RMN	rezonanță magnetică nucleară
RVR	răspuns virusologic rapid
SLA	anticorpi antiantigen solubil hepatic (<i>soluble liver antigen</i>)
SMA	anticorpi antifibră musculară netedă (<i>smooth muscle antibodies</i>)
SVR	răspuns viral susținut
TC	tomografie computerizată
USG	ultrasonografie
VHB	virusul hepatitic B
VHC	virusul hepatitic C
VHD	virusul hepatitic D

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 și ai Catedrei Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind hepatita cronică virală 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. Diagnosticul: hepatita cronică virală C la adult

Faza bolii: exacerbare și latentă

Complicații: fără complicații

Exemple de diagnostic clinic:

- Hepatită cronică virală C, faza de **exacerbare** (viremie înaltă: ARN VHC 3.000.000 UI/ml), activitate înaltă.
- Hepatită cronică virală C, faza de **exacerbare** (viremie redusă: ARN VHC 102.000 UI/ml), activitate minimă, cu crioglobulinemie secundară.

A.2. Codul bolii (CIM 10):

- B18.2 Hepatita cronică virală C

A.3. Utilizatori:

- 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

A.6. Data actualei revizuirii: martie 2012

Data următoarei revizuirii: iunie 2014

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

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

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

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

A.8. Definițiile folosite în document

Hepatita cronică virală 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 viremie joasă: ARN VHC < 400000 UI/ml.

Hepatita cronică virală C cu viremie înaltă: ARN VHC > 400000 UI/ml.

A.9. Informație epidemiologică

Virusul hepatic este răspândit pe tot globul pământesc. Se estimează că circa 3% din populație sau până la 170 mil. sunt infectați cu VHC și la 80-90% dintre ei se dezvoltă boala cronică a ficatului [3, 10, 13, 15]. HCV C reprezintă 64% din totalul hepatitelor cronice. Distribuția geografică a VHC este neuniformă:

- *zona de endemie redusă (<2%):* Marea Britanie, țările scandinave (0,1-0,5%), țările din Europa de Vest, SUA, Australia (0,4%), Canada (0,4-1,4%), Republica Sud-Africană;
- *zona de endemie medie (2-5%):* Europa de Est, Republica Moldova, Bazinul Mării Mediterane, Brazilia, Orientul Mijlociu, India, China;
- *zona de endemie înaltă (>5%):* Libia >7%, Egipt – 20%.

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]. 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].

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară

Descriere (măsurile)	Motive (reperre)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxie		
1.1. Profilaxia primară	Profilaxia primară a infecției virale C vizează evitarea factorilor de risc de infectare și informarea privind factorii de progresie a hepatitei cronice [1, 2, 3, 10, 11, 13, 15, 16, 24, 29, 30].	<p>Obligatoriu:</p> <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 donatorilor; ✓ introducerea intravenoasă a medicamentelor cu utilaj medical steril; ✓ evitarea tatuajelor și a piercingului; ✓ 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 7).
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, 10, 11, 13, 15, 16, 24, 29, 30].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Măsuri de suprimare a progresării maladiei la pacienții cu HCV C (C.2.2., caseta 4, C.2.3., caseta 5): ✓ evitarea alcoolului; ✓ evitarea medicamentelor hepatotoxice (fără prescripția medicului); ✓ vaccinarea contra hepatitelor A, B. • Reducerea riscului de transmitere a maladiei: ✓ evitarea donării de sânge, organe, țesuturi, lichid seminal; ✓ excluderea folosirii periutei de dinți, a lamelor de bărbierit sau a altor articole personale, care ar putea avea sânge pe ele; ✓ informarea partenerilor sexuali despre riscul de transmitere a infecției cu VHC prin contact sexual, folosirea condoamelor.
1.3. Screeningul	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, 10, 11, 13, 15, 16, 24, 29, 30].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examinarea pacienților cu acuze și cu simptome de patologie hepatică (C.2.3., tabelul 7, C.2.4.3.2.1., casetele 8, 9): ✓ screening serologic; ✓ screening biochimic; ✓ USG abdominală. • Examinarea activă a persoanelor din grupul de risc.

2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de HCV C	Diagnosticul HCV C se confirmă prin datele de anamneză, rezultatele examenului clinic, ale investigațiilor instrumentale și de laborator [1, 2, 3, 6, 10, 11, 13, 15, 16, 20, 24, 27, 29, 30].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (C.2.4.1., caseta 6). Examenul clinic (C.2.4.2., caseta 7). Investigațiile paraclinice obligatorii și recomandate la necesitate (C.2.4.3.1, tabelul 8, C.2.4.3.2.1., caseta 8). Determinarea markerilor serologici ai infecției cu VHC (C.2.4.3.1, tabelul 12). Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (C.2.4.4., casetele 12, 13). Aprecierea severității bolii hepatice, a caracterului de evoluție și a prognosticului (C.2.4.3.2.2., tabelele 1-6).
2.2. Luarea deciziei privind consultația specialistului și/ sau spitalizarea	Tratamentul manifestărilor psihoneurologice ameliorează prognosticul bolii [1, 3, 6, 11, 29, 30].	<ul style="list-style-type: none"> Se recomandă consultația de către specialist a bolnavilor: <ol style="list-style-type: none"> cu diagnosticul primar stabilit de hepatită cronică, cu HCV C și manifestări extrahepatice diagnosticate pentru prima dată (boli autoimune, manifestări cutanate, vasculare, boli endocrine etc.); cu o progresare rapidă a bolii; pentru inițierea tratamentului antiviral, pentru expertiza vitalității. Evaluarea criteriilor pentru spitalizare (C.2.4.5., caseta 14)
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 [3, 16, 29, 30].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificările comportamentului (C.2.4.6.1., caseta 15)
3.2. Tratamentul medicamentos	Tratamentul medicamentos este indicat în scop de: profilaxie și control al semnelor maladiei, ameliorare a funcției hepatice; diminuare a progresiei procesului patologic în ficat și prevenire a complicațiilor [1, 2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 22, 23, 25, 27].	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Prelungirea tratamentului antiviral, indicat de medicul specialist hepatolog/gastroenterolog, strict sub controlul specialistului hepatolog/gastroenterolog (C.2.4.6.2.1., tabelul 13). Tratamentul HCV C cu (C.2.4.6.2.1., tabelul 13, C.2.4.6.2.2.2., caseta 31): <ul style="list-style-type: none"> ✓ hepatoprotectori ✓ antifibrotice ✓ antioxidanți Recomandabil (conform indicațiilor medicului specialist hepatolog / gastroenterolog): <ul style="list-style-type: none"> aminoacizi imunomodulatori tratamentul complicațiilor terapiei antivirale, conform recomandărilor specialiștilor (C.2.4.6.2.1., tabelul 14, C.2.4.6.2.2.2., caseta 31)
4. Supravegherea	Supravegherea se va efectua în colaborare cu hepatologul/ gastroenterologul [6, 16, 23, 24, 29, 30].	Obligatoriu toți bolnavii: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 1 dată la 6 luni (C.2.4.7., tabelul 19). Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> ✓ la necesitate, în cazul pacienților ce urmează tratamentul antiviral.

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 HCV C [1, 2, 3, 10, 11, 13, 15, 16, 24, 29, 30]. Măsurile profilactice au în obiectiv sporirea calității vieții persoanei care suferă de hepatită cronică, suprimarea progresiei procesului patologic din ficat, reducerea riscului de transmitere a maladiei, diagnosticarea corectă și tratamentul adecvat acordat pacienților cu HCV C, prevenirea dezvoltării complicațiilor [1, 2, 3, 10, 11, 13, 15, 16, 24, 29, 30].	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Examinarea pacienților cu afecțiuni hepatice (C.2.4.3.1.). Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Măsuri de suprimare a progresiei 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 (C.2.3., caseta 5). Reducerea riscului de transmitere a maladiei: <ul style="list-style-type: none"> ✓ evitarea donării de sânge, organe, țesuturi, lichid seminal; ✓ excluderea folosirii periutei de dinți, a lamelor de bărbierit, foarfecelor sau a altor articole personale, care ar putea avea sânge pe ele; ✓ informarea partenerilor sexuali despre riscul de transmitere a infecției cu VHC prin contact sexual, folosirea condoamelor.
1.2. Screening	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, 10, 11, 13, 15, 16, 24, 29, 30].	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Examinarea pacienților cu acuze și cu simptome de patologie hepatică (C.2.3., tabelul 7, C.2.4.3.2.1., casețele 8, 9): <ul style="list-style-type: none"> ✓ screening serologic; ✓ screening biochimic; ✓ USG abdominală. Examinarea persoanelor din grupul de risc (tabelul 5).
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de HCV C	Diagnosticul HCV C se confirmă prin datele de anamneză, rezultatele examenului clinic, investigațiilor instrumentale și de laborator [1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 20, 27, 29, 30].	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (C.2.4.1., caseta 6). Examenul clinic (C.2.4.2., caseta 7). Investigații paraclinice obligatorii și recomandate la necesitate (C.2.4.3.1, casețele 8, 11, tabelul 9, 12). Teste de diagnostic pentru infecția vitală C (C.2.4.3.2.1. casețele 8, 9). Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (C.2.4.4., casețele 12, 13). Aprecierea severității bolii hepatice, a caracterului de evoluție și a prognosticului (C.2.4.3.2.2., tabelele 1-6, caseta 11).
2.2. Luarea deciziei privind consultația specialistului și/sau spitalizarea	Tratamentul manifestărilor psihoneurologice ameliorează prognosticul bolii [1, 3, 6, 11, 29, 30].	<ul style="list-style-type: none"> Evaluarea criteriilor de spitalizare (C.2.4.5., caseta 14) În caz de manifestări psihoneurologice, de depresie se recomandă consultația psihoterapeutului.

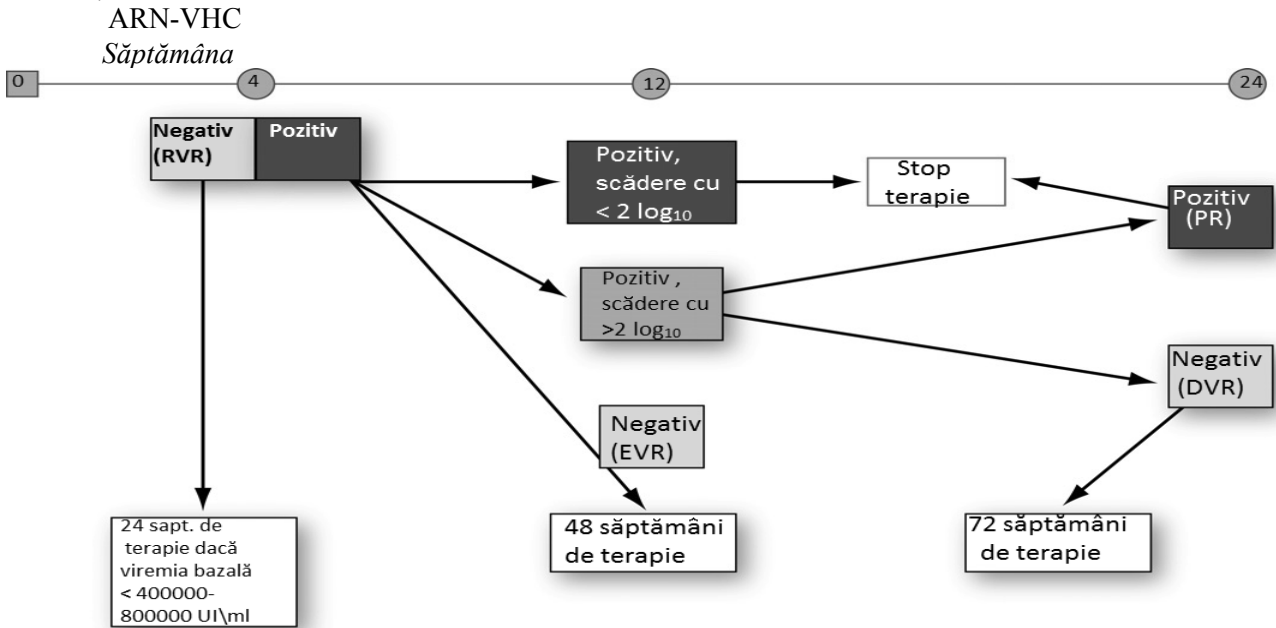
3. Tratamentul HCV C		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului de viață și a alimentația rațională diminuează progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [3, 16, 29, 30].	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Recomandări privind modificarea comportamentului (C.2.4.6.1., caseta 15).
3.2. Tratamentul medicamentos	Este indicat în scop de: profilaxie și control al semnelor maladei; ameliorare a funcției hepatice, diminuare a progresării procesului patologic în ficat și prevenire a complicațiilor [1, 2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 22, 23, 25, 27].	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Continuarea tratamentului antiviral, inițiat în staționar (C.2.4.6.2.1., tabelul 13, C.2.4.6.2.2.2., caseta 31, C.2.4.6.2.2.1) Tratamentul HCV C cu (C.2.4.6.2.2.2., caseta 31): hepatoprotectori; antifibrotice; antioxidanți. Recomandabil (după indicații): <ul style="list-style-type: none"> tratamentul complicațiilor terapiei antivirale; aminoacizi; imunomodulatoare (C.2.4.6.2.1., tabelul 13, C.2.4.6.2.2.1., C.2.4.6.2.2.2., caseta 31)
4. Supravegherea	Supravegherea se va efectua în colaborare cu medicul de familie [6, 16, 23, 24, 29, 30].	Obligatori toți bolnavii: <ul style="list-style-type: none"> ✓ 1 dată la 6 luni (C.2.4.7., tabelul 20); Recomandabil (după indicații): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Lunar sau mai frecvent, la necesitate în cazul pacienților ce urmează tratamentul antiviral. ✓ Monitorizarea eficacității tratamentului antiviral, inițiat în staționar de către specialistul gastroenterolog / hepatolog (C.4.6.2.2.1., caseta 23). ✓ Monitorizarea siguranței tratamentului antiviral la pacienții cu hepatită cronică virală C (C.4.6.2.2.1., tabelul 17). ✓ Estimarea efectelor adverse ale terapiei antivirale în VHC și spitalizarea, la necesitate, pentru hotărârea conduitei de tratament (C.4.6.2.2.1., caseta 25).

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Spitalizarea	Spitalizarea este necesară pentru efectuarea intervențiilor și a procedurilor de diagnostic și terapeutice, care nu pot fi executate în condiții de ambulatoriu. Spitalizarea este rațională pentru pacienții cu o apariție și o progresie rapidă a manifestărilor extrahepatice și pentru inițierea tratamentului etiologic [16, 29, 30].	<ul style="list-style-type: none"> Criterii de spitalizare (C.2.4.5., caseta 14)

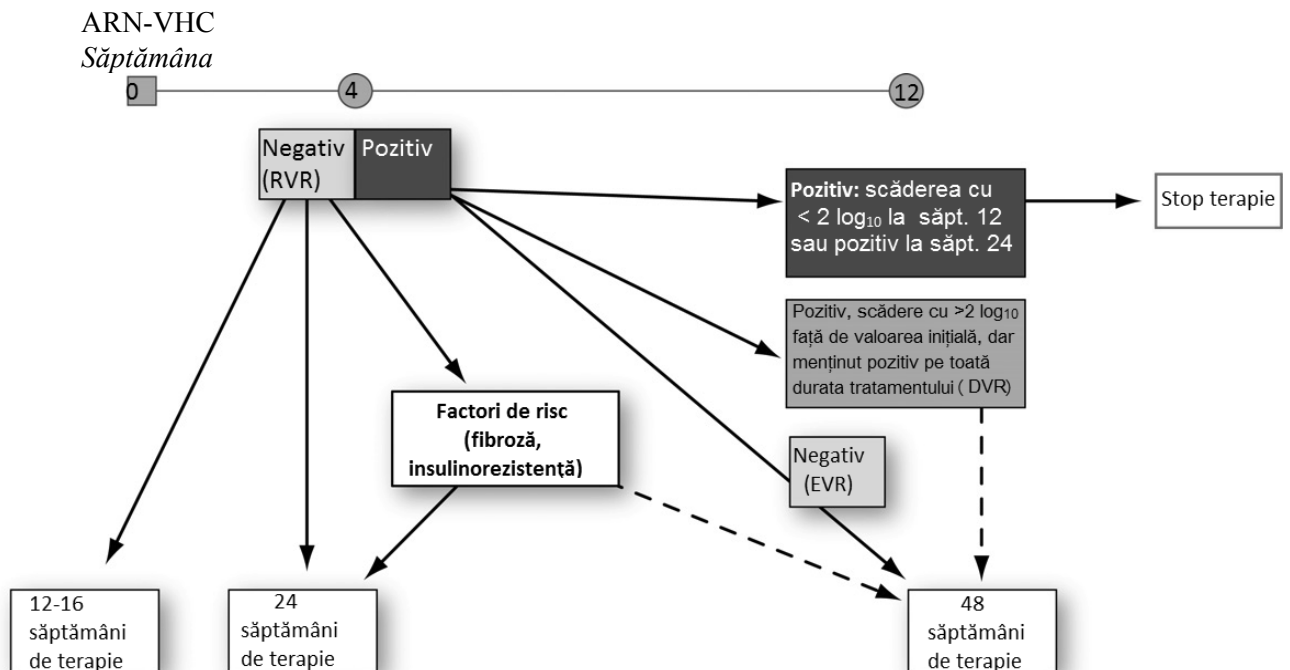
2. Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului de HCV C	Diagnosticul HCV C se confirmă prin datele de anamneză, rezultatele examenului clinic, ale investigațiilor instrumentale și de laborator [1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 22, 23, 25, 27].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (C.2.4.1. , caseta 6). • Examenul clinic (C.2.4.2., caseta 7). • Investigațiile paraclinice obligatorii și cele recomandate la necesitate (tabelele 5, 6). • Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (C.2.4.4. , casetele 12, 13). • Aprecierea severității bolii hepatice, a caracterului de evoluție și a prognosticului (C.2.4.3.2.2., tabelele 1-6). <p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • În caz de manifestări psihoneurologice se recomandă consultația psihoterapeutului.
3. Tratamentul HCV C		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului și respectarea dietei reduce progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [3, 16, 29, 30].	<p>Recomandabil:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regim de staționar, care implică reducerea efortului fizic la bolnavii cu un grad de activitate moderat sau maximal. • Dieta 5 după Pevzner (anexa 1).
3.2. Tratamentul medicamentos	Tratamentul vizează eradicarea totală a VHC, prevenirea cirozei și a carcinomului hepatocelular și ameliorarea calității vieții [1, 2, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 22, 23, 25, 27].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inițierea tratamentului antiviral, conform indicațiilor, în lipsa contraindicațiilor (C.2.4.6.2.2.1., casetele 17-22). • Tratamentul HCV C în faza de reactivare cu: <ul style="list-style-type: none"> ✓ hepatoprotectori; ✓ antifibrotice; ✓ antioxidanți (C.2.4.6.2., tabelul 15). • Recomandabil (C.2.4.6.2., tabelul 15): <ul style="list-style-type: none"> ✓ tratamentul complicațiilor terapiei antivirale; ✓ aminoacizi; ✓ imunomodulatoare.
4. Externarea	La externare este necesar de elaborat și de recomandat medicului de familie tactica ulterioară de management al pacientului [16, 29, 30].	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. Algoritmul terapeutic al pacientului cu HCV C, ghidat de răspunsul virusologic, pentru pacienții cu genotipul 1 (aplicabil, de asemenea, pentru genotipul 4; nivelul de dovezi B2) [3]



C.1.2. Algoritmul terapeutic al pacientului cu HCV C, ghidat de răspunsul virusologic, pentru pacienții cu genotipurile 2 și 3 (aplicabil, de asemenea, pentru genotipurile 5 și 6, excluzând 12 și 16 săptămâni; nivelul de dovezi C2) [3]



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea HCV C

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

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

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

Caseta 2. Clasificarea anatomopatologică a hepatitei cronice:

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

În prezent se utilizează diverse scoruri pentru descrierea histopatologică a hepatitei cronice, care evaluează gradarea și stadializarea bolii hepatice cronice [4, 5, 12].

Tabelul 1. Scorul Knodell (1981)

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

Notă. Concluzie: Scorul activității: 1+2+3. Scorul fibrozei: 4.
 Scor final: 7 – 10 = hepatita cronică persistentă.
 Scor final: > 14 = hepatita cronică activă.

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

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

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

Tabelul 3. Schimbările arhitecturale, fibroza, ciroza (Staging modificat, Ishak și colab., 1995) [12]

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

Tabelul 4. Cuantificarea scorului HAI (1999) [4, 5, 11]

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

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

Tabelul 5. Scorul METAVIR A (activitate) [4, 15, 11]

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

Notă. 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 6. Scorul METAVIR F (fibroza) [4, 5, 11]

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

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

C.2.2. Factori de risc

Caseta 3. Factori de risc de contaminare cu hepatita virală C [3, 10, 15]	
• Injectarea percutanată a medicamentelor și drogurilor cu utilaj medical nesteril	
• Recipienți de sânge și organe (transplant de organe, hemodializă)	
• Tatuaje, piercing și acupunctură	
• Copii născuți de mame infectate cu VHC	
• Pacienți cu multiple transfuzii de sânge în anamneză	
• 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	

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.

Caseta 4. Factori de risc în progresarea 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 (Svirlilh, 2007), în timp ce o evoluție mai lentă este constatată la copii (Child, 1964).
- *Coinfecțiile virale:* progresarea infecției cu VHC este mai rapidă 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 progresaază 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 progresare al fibrozei, indiferent de genotipul VHC și de încărcătura virală.
Nu pare să existe vreun rol semnificativ al diferitelor genotipuri și cvasispecii 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 întrebare 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.

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 sanitare-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 să nu fie infectate cu HIV și să nu consume narcotice (intravenoase) (B2).
- Bolnavii cu HCV C trebuie să fie vaccinați contra virusurilor hepatice A și B (B2).

Tabelul 7. Schema de examinare a persoanelor din grupul de risc pentru depistarea timpurie a HCV C

Grupuri de risc	Metode	Frecvența
<ul style="list-style-type: none"> • Persoane care iau medicamente și 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 care se află în închisori și copii din internate • 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 copii adoptați • Femei gravide 	Screening serologic: anti-VHC	O dată pe an
	ALT, AST, FA, GGTP, bilirubină, colesterol, albumină, hemoleucogramă și trombocite	2 ori pe an
<ul style="list-style-type: none"> • Copii născuți de la mame cu VHC 	USG organelor interne (ficatului, splinei, sistemului portal, etc.)	O dată pe an
	ARN-VHC, test cantitativ, prin PCR în timp real (<i>real-time</i>)	Peste o lună de la naștere, apoi după vârsta de 1 an
	Screening serologic: anti-VHC, ALT, AST, FA, GGTP, bilirubină, colesterol, albumină, hemoleucogramă și trombocite	După vârsta de 1 an Peste o lună de la naștere, apoi o dată pe an
	USG organelor interne (ficatului, splinei, sistemului portal etc.)	O dată pe an

C.2.4. Conduita pacientului cu HCV C

C.2.4.1. Anamneză

Caseta 6. Momente-cheie în evaluarea antecedentelor personale

- Maladii hepatice sau biliare preexistente (hepatite de diferite etiologii, colangite etc.)
- Intervenții chirurgicale suportate
- Transfuzii de sânge și/sau de preparate medicale din sânge
- Toxicomanie, narcomanie
- Perversiuni sexuale
- Călătorii în țările 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

C.2.4.2. Examen clinic [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). Plângerea cea mai frecventă este oboseala. Manifestări mai puțin comune sunt: greață, slăbiciune, mialgii, artralgiile și pierderea în greutate. Infecția cu VHC poate fi, de asemenea, însoțită de tulburări cognitive. Toate aceste simptome sunt nespecifice și nu reflectă activitatea bolii sau severitatea acesteia (Merican, 1993). Adesea simptomele pot fi cauzate de boli subiacente (de exemplu, depresie) și poate fi dificil de a face distincție între diferite boli. Oboseala, ca cel mai comun simptom, poate fi prezentă în multe alte situații (inclusiv grupurile de control în cadrul „clinic sănătoși”).

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.

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 histologie. 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 reflecta neapărat o îmbunătățire histologică.

Caseta 7. Manifestările extrahepatice în HCV C [11, 15, 16]

Tulburări endocrinologice: boli tiroidiene autoimune – tiroidita Hashimoto, rezistență la insulină / diabet zaharat, insuficiența hormonului de creștere.

Tulburări autoimune, reumatologice: crioglobulinemie mixtă, vasculită crioglobulinemică, neuropatie periferică, glomerulonefrită membranoproliferativă, glomerulonefrită membranoasă, artralgiile de tip reumatoid/oligopoliartrite, periarterită nodoasă, pozitivitate a factorului reumatoid, sindrom sicca, miopatie, sindrom antifosfolipidic, dermatomiozită etc.

Tulburări hematologice: tulburări limfoproliferative / limfoame non-Hodgkin, 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.2.4.3. Investigații paraclinice

C.2.4.3.1. Scheme de investigații paraclinice

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

<i>Intervenții și proceduri de diagnostic la nivel de asistență medicală primară</i>	
Obligatoriu	Recomandabil
<ul style="list-style-type: none"> • Hemoleucogramă, trombocite • ALT, AST, bilirubină, albumină • Anticorpi anti-VHC • Analiza generală a urinei • USG organelor abdominale • Consultația gastroenterologului-hepatolog sau infecționistului-hepatolog 	<ul style="list-style-type: none"> • AgHBs, anti-HBc, anti-HBs • FA, GGTP • Protrombina • Colesterolul • Glucoza • Ureea • Proteina totală și fracțiile ei • FEGDS • ECG • Microradiografia cutiei toracice

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

Intervențiile și de procedurile de diagnostic la nivel consultativ specializat	
Obligatoriu	Recomandabil
<ul style="list-style-type: none"> Hemoleucogramă, trombocite ALT, AST, bilirubină, albumină, protrombină, GGTP, fosfatază alcalină Screening serologic: anti-VHC α-fetoproteina (pentru screeningul carcinomului hepatocelular) ARN VHC, test calitativ (pentru determinarea prezenței sau absenței VHC la persoanele primar depistate cu anticorpi anti-VHC) USG organelor abdominale FEGDS sau Rn-scopie a esofagului și a stomacului (pentru concretizarea diagnozei, screeningul complicațiilor) 	<ul style="list-style-type: none"> ARN VHC, test cantitativ, prin PCR, în regim <i>real-time</i> Genotipul viral Evaluarea noninvazivă a fibrozei hepatice: fibrotest sau fibroscan (elastografie) Autoanticorpi: ANA, AMA, SMA, anti-LKM-1 etc. Screening serologic: anti-VHC Ig M, AgHBs, anti-HBc, HBeAg, anti-HBe, anti-VHD Crioglobulinele Fe seric, transferina, feritina, ceruloplasmina, Cu seric și urinar Lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide Proteina totală și fracțiile ei Statutul imunologic celular și cel umoral Nivelul hormonilor glandei tiroide USG Doppler a sistemului portal Scintigrama hepatosplenică cu izotopi de Tc⁹⁹ Tomografia computerizată Rezonanța magnetică nucleară ECG, microradiografia cutiei toracice Analiza generală a urinei, ureea, colesterolul, glucoza Consultația medicului-psihioterapeut

Tabelul 10. 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, ureea, colesterolul total	
ARN-HCV, test cantitativ, prin metoda PCR în regimul <i>real time</i>	O dată, pentru a lua deciziile de tratament antiviral sau pentru monitorizarea terapiei antivirale
Genotipul VHC	O singură dată
Crioglobulinele	O dată: <ul style="list-style-type: none"> ✓ pentru evaluarea evoluției bolii; ✓ până la inițierea tratamentului antiviral; ✓ pentru monitorizarea terapiei antivirale
Anticorpi autoimuni pentru diagnosticul hepatitei autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM-1, anticardiolipinici	
Anticorpi autoimuni antitiroidieni: Ac antireceptor pentru hormon tireostimulator (Anti-rTSH), 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 identificarea pacienților cu CH
Screening serologic (anti-VHC, AgHBs, anti-HBc, anti- HBs)	O dată
α-fetoproteina (pentru screeningul carcinomului hepatocelular)	
Anticorpi anti-HIV-1, anti HIV-2	
USG Doppler a sistemului portal (pentru stabilirea prezenței hipertensiunii portale și identificarea pacienților cu complicații)	
FEGDS sau R-scopia esofagului și stomacului (pentru concretizarea diagnozei, screeningul complicațiilor)	
Analiza generală a urinei	
Evaluarea noninvazivă a fibrozei hepatice: fibrotest sau fibroscan (elastografie)	O dată, repetare după indicații
	O dată, necesar pentru decizia necesității tratamentului antiviral

Tabelul 11. 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-HDV	Determinarea coinfecției cu alte virusuri hepatotrope
Ceruloplasmina, Cu seric și urinar	Excluderea bolii Wilson
Transferina, feritina	Excluderea hemocromatozei
Lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, apolipoproteide	Evaluarea modificărilor dismetabolice etc.
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
Fibrinogenul, protrombina, timp de protrombină (Quick), INR (International Normalized Ratio)	
Proteina totală și fracțiile ei Acidul uric	
Statutul imunologic celular și cel umoral: limfocite T (CD4, CD8) și B, Ig A, Ig M, Ig G, complexe imune circulante	
Determinarea haptoglobinei (reprezintă o proteină sintetizată hepatic, reducându-se în afecțiunile hepatice)	Indice necesar pentru a evalua gradul de fibroză hepatică
Cercetarea gamaglobulinei (sporește în ciroza hepatică prin stimularea sintezei de către infiltratul limfoplasmocitar hepatic și medular); indicații: indice necesar pentru a evalua gradul de fibroză hepatică	Indice necesar pentru a evalua gradul de fibroză hepatică
Testarea alfa2-macroglobinei; indicații: indice necesar pentru a evalua gradul de fibroză hepatică	Indice necesar pentru a evalua gradul de fibroză hepatică
Determinarea polimorfismului genetic (CC sau CT, sau TT), localizat pe cromozomul 19, legat cu regiunea ce codează IL-28B (sau IFN γ 3)	Necesar, mai ales, la pacienții cu genotipul 1 (A1). Acesta este unul dintre predictorii importanți ai răspunsului viral susținut.
Scintigrama hepatosplenică cu izotopi de Tc ⁹⁹	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei și splenomegaliei ➤ Diagnosticul diferențial proces difuz/proces de focar în ficat
Endoscopia digestivă superioară	➤ Evaluarea hipertensiunii portale
Laparoscopia	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei, splenomegaliei, ascitei, icterului, colestazei, limfadenopatiei etc. de genă confuză, când metodele neinvazive nu permit diagnosticul cert ➤ Efectuarea biopsiei hepatice țintite
Biopsia ficatului ✓ transcutanată „oarbă”; ✓ transcutanată sub controlul USG; ✓ prin laparoscopie.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ 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	➤ 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

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

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

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

C.2.4.3.2. Descrierea metodelor și a tehnicilor

C.2.4.3.2.1. Evaluarea fazei infecției virale C

Caseta 8. *Recomandări în diagnosticul hepatitei cronice virale C* [3]

- Diagnosticul infecției VHC se bazează pe determinarea anticorpilor anti-VHC prin metoda EIA și a ARN-VHC printr-o metodă moleculară sensibilă (PCR în regimul *real-time*) (A1).
- Pentru diagnosticul de hepatită acută virală C este necesar de testat ARN-VHC, deoarece ARN-VHC apare înaintea anticorpilor anti-VHC (A2).
- În hepatitele acute, în prezența anticorpilor anti-VHC ”+” și a ARN-VHC ”-” bolnavii trebuie testați repetat peste câteva săptămâni (B2).
- 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).
- La pacienții imunodificitari care prezintă semne de hepatită, dar anticorpii anti-VHC sunt negativi, este necesar de determinat ARN-VHC (B2).

Tabelul 12. 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.

Caseta 9. Teste de diagnostic pentru infecția virală C [3, 15]

• **Serologice:**

- ✓ **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; totodată, nu toți pacienții răspund la infecția acută cu VHC cu producerea anticorpilor anti-HCV Ig M.

Testele serologice pentru determinarea anticorpilor sunt de două tipuri: teste enzimatiche imunologice (EIA – *enzyme immunoassay*) și teste recombinante (RIBA – *recombinant immunoblast assay*). Generația a 3-a de teste EIA are sensibilitate de 95-98%. Actualmente utilitatea clinică a RIBA este în scădere.

- ✓ **Detectarea antigenului core al VHC.** Recent a fost aprobat un test cantitativ (*arhitect VHC Ag, Abbott Diagnostics*). Acest test cuprinde 5 anticorpi diferiți, este foarte specific (99,8%), la fel de eficient pentru diferite genotipuri ale VHC, dar prezintă mai puțină sensibilitate pentru determinarea hepatitei cronice virale C, decât aprecierea ARN-VHC (corespunzătoare 600-1000 UI / ml ARN-VHC). Antigenul core al VHC este corelat bine, dar nu complet liniar cu nivelurile serice de ARN-VHC (Morota, 2009) și sunt obținute rezultate fals-negative la pacienții cu deficiență de imunitate (Mederacke, 2009; Medici, 2011). De aceea, pentru monitorizarea tratamentului antiviral actualmente se folosesc testele moleculare (determinarea nivelului de viremie: ARN-VHC, bazată pe utilizarea reacției de polimerizare în lanț (PCR) în regim *real-time*).

• **Moleculare:**

✓ **Determinarea ARN-VHC**

- **Testele calitative** sunt folosite pentru determinarea prezenței sau absenței VHC. Sunt indicate: în cazurile când se suspectează o infecție acută, dar cu teste negative EIA; pentru confirmarea infecției cronice cu VHC la pacienții cu anticorpi anti-VHC pozitivi; pentru cei cu hepatită idiopatică, pentru bolnavii cu motive cunoscute pentru rezultate fals-negative la testarea anticorpilor.
- **Testele cantitative** sunt esențiale pentru stabilirea indicației terapeutice, 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 *real-time*. Ele pot detecta cantități minime de ARN-VHC (până la 10- 20 UI/ml) și pot cuantifica cu precizie nivelurile ARN-VHC de până la aproximativ 107 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.

Sunt validate diferite metode pentru genotipare, cele mai multe fiind bazate pe teste PCR.

C.2.4.3.2.2. Evaluarea severității bolii hepatice

Evaluarea severității fibrozei hepatice este importantă în luarea deciziilor de tratament al hepatitei cronice virale C și estimarea prognosticului bolii [3]. Biopsia hepatică este încă privită ca metodă de referință pentru a evalua gradul de inflamație și stadiul fibrozei [3, 12].

În ultimii ani au fost evidențiate deficiențe ale biopsiei hepatice și au fost dezvoltate și evaluate pe larg metode alternative noninvazive pentru pacienții cu infecție cronică cu VHC. Acestea includ markeri serologici și elastografia tranzitorie [3, 20]. Performanțele lor, utilizate singure sau împreună, au fost comparabile cu biopsia hepatică [3, 20]. Metodele noninvazive 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].

Alte cercetări utile în evaluarea severității bolii hepatice: *vezi PCN "Ciroza hepatică compensată la adult", casele 14, 15; tabelele 7 – 10*.

C.2.4.3.2.3. Metode instrumentale în diagnosticul HCV C (vezi PCN "Hepatita cronică virală B la adult").

Caseta 10. Evaluarea invazivă a histologiei hepatice

- **Biopsia ficatului** cu examenul histologic al biotatului este „standardul de aur” pentru diagnosticul HCV C. Se efectuează cu ac special, poate fi „oarbă” sau dirijată ecoscopic, laparoscopic sau preluată în timpul investigației transjugulare sau transfemorale. Deși biopsia hepatică este o procedură invazivă, riscul de complicații severe este foarte scăzut (1/4000-10000). Este important ca modelul acului de biopsie să fie de dimensiune suficient de mare, pentru a evalua cu precizie gradul de afectare hepatică, în special, fibroza [43] (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 doar în lipsa contraindicațiilor, cum ar fi: tulburări de coagulare; insuficiență severă pulmonară, cardiacă; patologia pleuro-pulmonară pe dreapta (pleurezii, empiem, abces, pleuropneumonie); colangită septică, icter mecanic, peritonită, ascită avansată, leucemii, trombocitopenie severă etc.
- ✓ O biopsie hepatică nu este necesară, de obicei, la pacienții cu dovezi clinice de ciroză sau la cei pentru care tratamentul este indicat, indiferent de gradul de activitate sau de stadiul de fibroză (A1).
- **Tabloul morfologic al HCV C** este cel al unei hepatite cronice, care se încadrează în unul dintre gradele de severitate cuantificate prin sistemele de scorificare (*Knodell, HAI, Ishak, METAVIR*). Trăsăturile histologice sugestive în HCV C sunt: prezența agregatelor limfoide dense în spațiile porte; leziuni ale ducturilor biliare, de tip colangită nesupurativă; modificări degenerative hepatocitare – steatoza macroveziculară.

Caseta 11. 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.
- **FibroScan** este un dispozitiv ultramodern, neinvaziv pentru determinarea gradului de fibroză și stadializarea hepatopatiei. **FibroScan (elastografia)** este o tehnică introdusă recent, ce permite cuantificarea fibrozei hepatice pe baza analizei deplasării unei unde elastice de șoc care se propagă în țesutul hepatic. Principiul de funcționare a aparatului are la bază rezultatul studiilor histologice: cu cât ficatul este mai dur, cu atât gradul fibrozei este mai ridicat. Elasticitatea ficatului poate fi utilizată pentru evaluarea stadiului fibrozei. Pentru a-l determina, aparatul emite o undă de șoc plecând de la peretele toracic și măsoară viteza acestuia cu ajutorul unui fascicul de ultrasunete. Măsurarea elasticității ficatului este, de fapt, media a multiple măsurări efectuate în același punct de impact. Aparatul validează numai undele a căror viteză este constantă în parenchimul hepatic, ceea ce determină eliminarea artefactelor. Volumul explorat este de cel puțin 100 de ori superior eșantionului tisular obținut prin biopsia hepatică, un moment important fiind recunoașterea heterogenității distribuției fibrozei hepatice.
- Există un interes în creștere față de utilizarea metodelor noninvazive, inclusiv a markerilor serici și **elastografiei tranzitorii**, pentru evaluarea fibrozei hepatice, pentru a evita o biopsie hepatică sau pentru a o completa [44-51]. Elastografia tranzitorie, o metodă noninvazivă utilizată pe scară largă în Europa, oferă o mai mare precizie de diagnostic pentru detectarea cirozei, deși rezultatele ar putea fi confundate în timpul unei inflamații severe asociate cu niveluri ridicate ale ALT și limitele optime de cercetări, în cazul probelor hepatice rigiditatea variază între studii [52, 53].

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 12. Diagnosticul diferențial al HCV C

HCV C necesită diferențiere cu următoarele patologii:

- Hepatita de etiologie virală B, B+D, F, G sau cauzată de viruși facultativ hepatotropi
- Hepatitele autoimune
- Boala alcoolică a ficatului
- Steatoza hepatică și steatohepatita nonalcoolică
- Hepatitele toxice induse de diverse substanțe toxice sau medicamente
- Ciroza biliară primitivă
- Colangita sclerozantă primară
- Boala Wilson
- Deficit de alfa-1 antitripsină
- Hemocromatoza
- Fibroza hepatică
- Afectarea parazitară a ficatului
- Colangită cronică
- Cancerul hepatic
- Ciroza hepatică

Caseta 13. Repere în diagnosticul diferențial al HCV C

- Se impune diferențierea hepatitei cronice de ciroza hepatică (absența semnelor clinice de hipertensiune portală). 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 HCV C necesită certificarea etiologiei virale C a bolii, identificarea hepatitei cronice pe baza factorilor pozitivi: elevarea tansaminazelor cu durată de minim 6 luni, prezența semnelor histologice de hepatită cronică. Se iau în considerare și factorii de excludere (absența semnelor serologice, biochimice și morfologice pentru alte boli).

C.2.4.5. Criteriile de spitalizare

Caseta 14. Criteriile de spitalizare

- Hepatita cronică virală C primar depistată (ALT, AST normale sau sporite), 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, inițierea tratamentului antiviral etc.).
- Evaluarea indicațiilor și contraindicațiilor pentru terapia antivirală în hepatita cronică virală C.
- Asocierea altor infecții (VHB cu sau fără VHD; VHS 1,2; VCM), care influențează evoluția HCV C.
- Apariția manifestărilor extrahepatice și autoimune în hepatita cronică C.
- Faza de reactivare 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 sugestive sau severe de hepatită cronică C în 30-40% din cazuri.

C.2.4.6. Tratamentul HCV C

C.2.4.6.1. Modificarea comportamentului

Caseta 15. Modificarea comportamentului pacienților cu HCV 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 sau de droguri.

C.2.4.6.2. Terapia medicamentoasă

C.2.4.6.2.1. Scheme de tratament pentru HCV C

Tabelul 13. Lista intervențiilor și serviciilor de bază în tratamentul ambulatoriu

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

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

Tabelul 14. Lista de intervenții și de servicii recomandabile în tratamentul ambulatoriu

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

* Eficacitatea medicamentelor este dovedită în studii locale.

Tabelul 15. Lista de intervenții și servicii de bază în tratamentul spitalicesc

Măsurile terapeutice	Indicații	Posologie
Peginterferon alfa-2b (<i>peginteron</i>) asociat cu ribavirină	<ul style="list-style-type: none"> Toți pacienții cu HCV C, care nu au primit anterior tratament, pot fi considerați candidați pentru tratament (A2). 	1,5 mcg/kg/săpt. subcutanat (p/u genotipurile 1 – 48 săptăm. și genotipurile 2 și 3 – 24 săptăm.). Durata terapiei antivirale este ghidată de răspunsul virusologic (<i>vezi caseta 27</i>).
Peginterferon alfa-2a (<i>pegasys</i>) asociat cu ribavirină	<ul style="list-style-type: none"> Tratamentului se supun pacienții cu fibroză moderată, scor F2, și este prompt pentru cei cu fibroza scor F3, F4 – METAVIR (B 2). 	180 mcg/săpt. subcutanat (24-48 săptăm.). Durata terapiei antivirale este ghidată de răspunsul virusologic (<i>vezi caseta 27</i>).
Ribavirină	<ul style="list-style-type: none"> Indicațiile pentru pacienții cu forme de hepatită mai puțin gravă se hotărăsc individual. Anumite categorii de pacienți cu HCV C necesită abordare terapeutică individualizată. 	<ul style="list-style-type: none"> Ribavirina se administrează câte 15 mg/kg/zi în genotipurile 1 și 4-6 (A2) și câte 800 mg/zi în genotipurile 2 și 3 (A2). Pacienții cu genotipurile 2 și 3, cu factorii de risc care pot să micșoreze răspunsul la tratament, primesc ribavirina în doza de 15 mg/kg/zi (C2) (<i>vezi caseta 22</i>).
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:		
Silimarină	Efecte: hepatoprotector, antioxidant și antifibrotic	420-1000 mg zilnic
Pentoxifilină		200 mg x 3 ori/zi sau 400 mg (forma retard) x 2-3 ori/zi sau în perfuzii intravenoase, câte 5 ml – 100 mg, dizolvate în 250-500 ml soluție de NaCl de 0,9% .
Tocoferol, acid ascorbic, retinol, selen*etc.		Doze terapeutice medii
Acid ursodeoxicolic		10-15 mg/kg masă corp

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

Tabelul 16. Lista intervențiilor și serviciilor recomandabile pentru tratament în spital

Metode terapeutice	Indicații	Posologie, durata și periodicitatea tratamentului
<ul style="list-style-type: none"> Aminoacizi 	Pentru efect hepatoprotector și corecția dezechilibrului aminoacizilor	Aminoplasma Hepa 10%, 500 ml i.v., perfuzii Hepasol Neo 500 ml i.v., perfuzii Aspartat de arginină: 250 ml i.v., perfuzii sau 1-2 g/zi (1-2 fiole buvabile, <i>per os</i>)
<ul style="list-style-type: none"> Ademetionină 		400-800 mg/zi i.v. sau i.m., apoi <i>per os</i> 400-1600 mg/zi
Fosfolipide esențiale	Efecte membranostabilizator, de detoxificare, antisteatozic	300-600 mg i.v. sau câte 1-2 capsule de 3 ori pe zi, <i>per os</i> .
BioR**	Efecte: antioxidant, imunoreglator și membranostabilizator	1,0 i.m. sau forma capsule, câte 5 mg de 2 ori pe zi
Pacovirină**	Efecte: imunomodulator, o posibilă acțiune antivirală indirectă	2 capsule de 2 ori/zi
Inosină*	Efecte: anabolizant și imunoreglator	Sol. 2%, 5-10 ml i.v. de 2 ori/zi

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

**Eficacitatea medicamentelor este dovedită în studii locale.

C.2.4.6.2.2. Principiile de tratament medicamentos

Caseta 16. Formele tratamentului medicamentos în HCV C

- Terapia antivirală în HCV C este divizată în: **terapia de eliminare a virusului hepatic C**, aplicată în stadiul de hepatită ușoară sau moderată, care suprimă infectivitatea, împiedică evoluția progresivă a bolii hepatice, scade severitatea inflamației și a necrozei, diminuează rata de progresare a fibrozei și restaurează calitatea vieții; **terapia antivirală**, aplicată în stadiul precirotic, care poate realiza eradicarea virală, încetini progresia bolii, poate preveni sau întârzia apariția complicațiilor și poate ameliora rata de supraviețuire.
- Tratamentul proceselor patologice cu potențial de progresare și de agravare a bolii – reducerea fibrogenezei (antifibroze: pentoxifilină, silimarină etc.), a colestazei (acid ursodeoxicolic, ademetonină etc.); ameliorarea statusului imun – imunomodulatoare (BioR, pacovirină) etc.
- Tratamentul simptomatic – antioxidante, fosfolipide esențiale, acid ursodeoxicolic, ademetonină, arginină etc.

Notă. La necesitate, se indică suplimentar tratament pentru complicațiile terapiei antivirale.

C.2.4.6.2.2.1. Tratament antiviral [1, 3, 6, 7, 15, 21, 24]

În HCV C este recomandat **tratamentul antiviral**. Aprecierea necesității și inițierea tratamentului antiviral se efectuează în secțiile specializate.

Caseta 17. Scopul și obiectivele tratamentului HCV C

Scopul tratamentului antiviral și rezultatul final al terapiei: eliminarea infecției cu virusul hepatic C în scopul preîntâmpinării complicațiilor bolilor cronice hepatice, determinate de infecția cronică cu virusul hepatic C, inclusiv: schimbările necroinflamatorii, fibroza, ciroza hepatică, carcinomul hepatocelular și prevenirea mortalității determinate de infecția cu VHC.

Caseta 18. Evaluarea preterapeutică

Recomandări obligatorii până la terapia cu preparate antivirale în HC virală C:

- De apreciat severitatea bolii hepatice (B1).
- Identificarea pacienților cu CH, deoarece prognosticul și probabilitatea răspunsului viral la tratament sunt modificate, și au nevoie de supraveghere pentru carcinom hepatocelular (A1).
- HCV C poate progresa chiar și în cazul aminotransferazelor normale, de aceea gravitatea bolii trebuie să fie apreciată independent de nivelul ALT (B2).
- Biopsia hepatică este considerată în continuare o metodă de referință pentru evaluarea gradului de inflamație și stadiului fibrozei (A2).
- Determinarea stadiului fibrozei prin biopsie nu este necesară la pacienții cu semne clinice certe de ciroză.
- Determinarea gradului de fibroză este necesar pentru decizia necesității tratamentului antiviral (A 1).
- Elastografia poate fi folosită pentru aprecierea gradului de fibroză la bolnavii cu HCV C (A 2).
- Pentru detectarea fibrozei semnificative (scor METAVIR F2-F4) pot fi recomandate teste noninvazive – markeri direcți și indirecti ai fibrozei (teste biochimice și hematologice) (A2).
- Combinarea testelor biochimice cu elastografia crește certitudinea diagnosticului și micșorează necesitatea efectuării biopsiei hepatice (C2).
- Determinarea genotipurilor virale (1 – 6) (A1).

Recomandabil:

- Determinarea polimorfismului genetic (CC sau CT, sau TT), localizat pe cromozomul 19, legat cu regiunea ce codează IL-28B (sau IFN γ 3), mai ales la pacienții cu genotipul 1 (A1). Acesta este unul dintre predictorii importanți ai răspunsului viral susținut.

Caseta 19. Indicațiile pentru terapia cu preparate antivirale în HC virală C

- Toți pacienții cu HCV C care nu au primit anterior tratament pot fi considerați candidați pentru tratament (A2).
- Se supun tratamentului pacienții cu fibroză moderată – scor F2 – și este prompt pentru cei cu activitate necroinflamatorie și fibroză scor F3, F4 – METAVIR (B 2).
- Indicațiile pentru bolnavii cu forme de hepatită mai puțin gravă se hotărăsc individual.

Caseta 20. Categoriile de pacienți cu HCV C care necesită abordare terapeutică individualizată

- Eșec terapeutic anterior (care au primit monoterapie cu interferon standard sau pegilat).
- Utilizatori de droguri sau alcool, dar care sunt participanți în programele de dezalcoolizare sau cu metadona.
- Cei la care PBH nu evidențiază fibroză hepatică sau este prezentă o fibroză minimă (F 0 - 1).
- Coinfecția cu HBV
- Vârsta sub 18 ani
- Persoane cu afecțiuni renale (cu sau fără hemodializă), posttransplant
- Persoane cu HCV C acută
- Persoane cu ciroză hepatică
- Recipienții de transplant hepatic

Caseta 21. 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.

Caseta 22. Schemele de tratament antiviral în HCV C

Prima linie de tratament al hepatitei cronice C:

Recomandări:

- În HCV C este aprobată terapia combinată Peg INF- α plus ribavirină (A1).
- Pentru tratamentul bolnavilor cu HCV C pot fi folosite PEG INF- α 2 α , câte 180 μ g/săpt. plus ribavirină sau Peg INF- α 2 β , 1,5 μ g/kg/săpt. plus ribavirină.
- Ribavirina se administrează câte 15 mg/kg/zi în genotipurile 1 și 4-6 (A2) și câte 800 mg/zi în genotipurile 2 și 3 (A2).
- Pacienții cu genotipurile 2 și 3 cu factorii de risc care pot să micșoreze răspunsul la tratament primesc ribavirina în doza de 15 mg/kg/zi (C2).

Opțiuni actuale de terapie*

- Au fost recent aprobați doi inhibitori de proteaze NS3 / 4: **telaprevir** și **boceprevir**.
- Inhibitorii de proteaze NS3 / NS4 (**telaprevir** sau **boceprevir**) se utilizează în asociere cu PEG INF- α și ribavirină.
- Tripla terapie antivirală este o opțiune de tratament atât pentru pacienții netratați anterior, cât și pentru nonresponderii infectați cu VHC genotip 1.
- Tripla terapie antivirală schimbă radical strategia de tratament pentru bolnavii cu afecțiuni cronice hepatice cauzate de VHC genotip 1.
- Priorități: eficacitate mai mare, durată de tratament mai scurtă, administrare mai ușoară, cu tolerabilitate și adeziunea pacientului mai bună.

Notă. Actualmente la noi în țară preparatele medicale **telaprevir** și **boceprevir** nu sunt înregistrate. Decizia despre indicarea triplei terapii se va lua doar în clinici specializate, de către comisii speciale.

Caseta 23. Monitorizarea eficacității tratamentului antiviral la pacienții cu HCV C

- Pentru monitorizarea terapiei antivirale se folosește determinarea ARN-VHC, prin metoda PCR în regim *real time*, cu limita inferioară a certitudinii (10-20 UI/ml) (B1).
- Nivelul ARN-VHC este util pentru a lua deciziile de tratament (B2). Nivelul optim discriminat al ARN-VHC este între 400 mii și 800 mii UI/ml (C2).
- În timpul tratamentului ARN-VHC se testează peste 4, 12, 24 de săptămâni, pentru a asigura calitatea (A2).
- Răspunsul virusologic se apreciază la finalul tratamentului și la 24 de săptămâni după sistarea lui: „*răspunsul virusologic susținut*” (SVR) (A1).

Tabelul 17. Monitorizarea siguranței tratamentului antiviral la pacienții cu hepatită cronică virală C

	Până la inițierea terapiei	În timpul terapiei antivirale	După terapia antivirală
Analiza generală a sângelui cu trombocitele	Obligatori	La săptămânile 1, 2, 4 de la începutul tratamentului, apoi la fiecare 4-8 săpt.	La sfârșitul terapiei, apoi la fiecare 2 luni, timp de 6 luni
Controlul biochimic ALT, AST	Obligatori	Se testează la săptămânile 1, 2, 4 de la începutul tratamentului, apoi la fiecare 4-8 săpt.	La sfârșitul terapiei, apoi la fiecare 1-3 luni, timp de 1 an, apoi o dată la 6 luni
Fierul seric	Obligatori	La 6 luni de la începutul tratamentului	Obligatori
Controlul viremiei: ARN-VHC, cantitativ (prin metoda PCR în regim <i>real time</i>)	Obligatori, nivelul ARN-VHC este util pentru a lua deciziile de tratament (B2). Nivelul optim discriminat al ARN-VHC este între 400 mii și 800 mii UI/ml (C2).	La 4, 12, 24 săptămâni, pentru a asigura calitatea (A2).	Răspunsul virusologic se apreciază la finalul tratamentului și la 24 de săptămâni după sistarea tratamentului „ <i>răspunsul virusologic susținut</i> ” (SVR) (A1).
Genotipul VHC	Obligatori	Nu se testează	Nu se testează
Controlul histologic, biopsia hepatică	La indicație, pentru genotipul 1, excepție – genotipurile 2 și 3	Nu se recomandă	Nu se recomandă
Evaluarea fibrozei, noninvazivă	Obligatori	Nu se recomandă	La sfârșitul terapiei
Evaluarea funcției tiroidiene (TSH, T3, T4, nivelului tiroxinei libere)	Obligatori	Fiecare 12 săptămâni	La sfârșitul terapiei
Anticorpii autoimuni: antitiroidieni și pentru diagnosticul hepatitei autoimune	Obligatori	Fiecare 12 săptămâni	După indicații
Evaluarea efectelor clinice	Obligatori	La fiecare vizită	Obligatori

Caseta 24. Rezultatele terapiei curente și factorii predictivi de răspuns favorabil la terapia antivirală

Scopul final al terapiei: obținerea „*răspunsului virusologic susținut*” (SVR).

- SVR se obține în 40-54% cazuri la tratamentul bolnavilor cu HCV C, genotip 1, tratați cu interferoni pegilați- α plus ribavirină, timp de 48 de săptămâni (A1).
- SVR se obține la 65-82% din cei infectați cu genotipurile 2 și 3, tratați cu Peg INF- α + ribavirina, timp de 24 de săptămâni (A1).
- Viteza obținerii SVR este puțin mai înaltă în genotipul 2, comparativ cu genotipul 3 (B2).

<ul style="list-style-type: none"> • Cei mai importanți predictorii ai SVR sunt: ✓ Genotipul VHC (nongenotip 1) (A1). ✓ Polimorfismul genetic (CC vs. CT și TT), localizat pe cromozomul 19, legat cu regiunea ce codează IL-28B (sau IFNγ3), mai ales la pacienții cu genotipul 1 (A1). ✓ Stadiul fibrozei – absența fibrozei în punți sau a cirozei (A1). • Alți predictorii ai SVR sunt: ✓ Nivelul bazal al ARN-VHC ($\leq 600\,000$ UI/ml) ✓ Doza (RBV $\geq 10,6$ mg/kg) și durata adecvată a tratamentului ✓ Factorii „gazdei” : <ul style="list-style-type: none"> ○ IMC – greutate corporală scăzută (≤ 75 kg) ○ Vârsta (sub 40 ani) ○ Sexul (feminin) ○ Absența rezistenței la insulină ○ Activitatea probelor hepatice: ALT (3 x limita superioară a normei) ○ Lipsa coinfecției cu alte virusuri hepatotrope sau cu HIV.
--

Tabelul 18. Tipuri de răspuns la tratamentul antiviral în HCV C

<i>Răspuns virusologic rapid (RVR)</i>	ARN-VHC nedetectabil la 4 săptăm. de la inițierea tratamentului
<i>Răspuns virusologic timpuriu (EVR) complet</i>	Lipsa RVR, dar ARN-VHC, nedetectabil la 12 săptăm.
<i>Răspuns virusologic timpuriu (EVR) parțial</i>	Lipsa RVR, ARN- VHC detectabil la 12 săptăm., dar cu o scădere față de valoarea inițială $\geq 2 \log_{10}$.
<i>Răspuns virusologic lent (DVR)</i>	ARN- VHC detectabil la 12 săptăm., dar cu o scădere față de valoarea inițială $\geq 2 \log_{10}$ și nedetectabil la săptăm. 24, se menține până la sfârșit
<i>Nonresponder (NR)</i>	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 $>2 \log_{10}$
<i>Răspuns virusologic parțial (PR)</i>	Scădere a ARN- VHC pe parcursul tratamentului cu $>2 \log_{10}$ față de valoarea inițială, dar menținut pozitiv pe toată durata tratamentului
<i>Breakthrough (întreruperea efectului)</i>	Negativarea pasageră a ARN- VHC sub tratament (obținerea EVR), dar cu repositivarea ulterioară – ARN- VHC devine detectabil în cursul tratamentului
<i>Răspuns virusologic la sfârșitul tratamentului (EOT)</i>	ARN- VHC nedetectabil la sfârșitul tratamentului
<i>Răspuns virusologic susținut (SVR)</i>	Menținerea ARN- VHC nedetectabil în ser la 24 săptăm. de la sfârșitul tratamentului, determinat printr-o metodă cu sensibilitate de cel puțin 50 UI/ml
<i>Recădere (Relapse)</i>	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 săptăm. de la întreruperea lui
<i>Recădere</i>	Reapariția oricăruia dintre semne după anularea terapiei
<i>Răspuns biochimic</i>	Normalizarea nivelului ALT, AST
<i>Răspuns histologic</i>	Scăderea scorului necroinflamator cu mai mult de două puncte față de valoarea de strat și regresivitatea sau staționarea fibrozei.

Notă:

- Relapsul la tratamentul combinat cu Peg INF- α plus ribavirină 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 ribavirină, la terapia repetată dau răspuns pozitiv în 4-14% cazuri.

Caseta 25. Efectele adverse ale tratamentului antiviral în HCV C

- După injectarea Peg INF- α pot să apară simptome asemănătoare gripei, ușor de controlat cu paracetamol, care tind să se atenueze după 4-6 săptămâni de tratament.
- Efectele clinice posibile: oboseală severă, depresie, iritabilitate, tulburări de somn, reacții la nivelul tegumentelor și dispnee.
- Efecte adverse severe:
 - ✓ Reacții autoimune
 - ✓ Infecții bacteriene
 - ✓ Boli interstițiale pulmonare
 - ✓ Neuroretinită
 - ✓ Aplazia măduvei osoase
 - ✓ Trombocitopenie idiopatică
 - ✓ Convulsii
- ✓ Tratamentul are efect teratogen, de aceea este obligatorie contracepția în timpul tratamentului și 6 luni după el.

Caseta 26. Micșorarea dozei sau anularea tratamentului

- Doza de Peg INF- α se micșorează dacă: neutrofilele scad sub $750 \times 10^6/l$ sau cantitatea de trombocite este mai mică de $50 \times 10^9/l$.
- Tratamentul se întrerupe dacă: neutrofilele scad sub $500 \times 10^6/l$ sau cantitatea de trombocite este mai mică de $25 \times 10^9/l$, sau apare depresia gravă.
- Dacă neutrofilele sau trombocitele revin la cifrele precedente, se face tratamentul, dar cu o doză de Peg INF- α redusă.
- Dacă hemoglobina se micșorează sub 100 g/l, doza de ribavirină se micșorează temporar până la 200 mg/zi; dacă hemoglobina scade sub 85 g/l ribavirina se anulează (C2).
- Tratamentul trebuie oprit în caz de hepatită fulminantă ($ALT \geq 10 \times$ limita superioară a normei, dacă nu era deja prezentă la momentul începerii tratamentului) sau în caz de sepsis sever (C2).

Caseta 27. Terapia antivirală ghidată de răspunsul virusologic

- ARN VHC se apreciază până la tratament, peste 4, 12, 24 săpt. SVR este direct proporțional cu viteza dispariției ARN și cu cât mai repede dispare virusul, cu atât este mai bun SVR (B1).
- Tratamentul infecției VHC de orice genotip trebuie să fie întrerupt, dacă după 12 săpt. ARN VHC a scăzut cu mai puțin de $2 \log_{10}$ UI/ml sau dacă peste 24 de săpt. ARN VHC este încă detectabil (≥ 50 UI/ml) (B1).
- La bolnavii cu *răspuns virusologic rapid* (RVR), cu viremie inițială joasă: < 400 mii - 800 mii UI/ml tratamentul poate fi efectuat:
 - ✓ în genotipurile 1-4, timp de 24 săpt.;
 - ✓ în genotipurile 2-3, timp de 12-16 săpt.
- Dacă sunt predictorii de răspuns negativ (fibroză, ciroză, sindrom metabolic, insulinorezistență), dovezile pentru tratament de așa scurtă durată sunt insuficiente (B2).
- Pacienții cu *răspuns virusologic timpuriu* (EVR), când ARN VHC este detectabil peste 4 săpt., dar nedetectabil peste 12 săpt., se tratează timp de 48 de săpt., independent de genotip și de nivelul viremiei până la tratament.
- Bolnavii cu genotipul 1 sau cu orice alt genotip cu *răspuns virusologic încetinit* (DVR) se tratează 72 de săptămâni.

Caseta 28. Măsurile pentru îmbunătățirea răspunsului la tratamentul antiviral

- Respectarea deplină a programului terapeutic ar trebui să fie un obiectiv, în scopul de a optimiza ratele SVR (A1).
- Greutatea corporală peste limita normală influențează în mod negativ răspunsul la PEG-INF și ribavirină (A2).
- Reducerea greutatei corporale înainte de tratament poate crește probabilitatea SVR (C2).
- Rezistența la insulină este asociată cu eșecul terapeutic (B2).
- În caz de consum cronic de alcool este necesară abținerea.

- Atunci când hemoglobina scade sub 100 g/l poate fi administrată *eritropoetina recombinantă* (EPO), în scopul de a evita reducerea dozei de ribavirină sau întreruperea tratamentului (C2).
- Utilizarea factorilor de creștere granulocitară poate fi utilă pentru a gestiona neutropenia și, astfel, pentru a îmbunătăți tolerabilitatea. Nu există dovezi că neutropenia din timpul terapiei antivirale este asociată cu episoade mai frecvente de infecție (C1) sau că utilizarea factorului de stimulare a coloniilor granulocitare (G-CSF) reduce rata de infecții și / sau îmbunătățește ratele RVS (B1).
- Trombocitopenia: se sugerează a ține cont de riscul de tromboze ale venei porte la utilizarea agonștilor receptorilor trombopoetinei (eltrombag) pentru corecția trombocitopeniei.
- Pacienții cu antecedente și / sau semne de depresie ar trebui să fie consultați de un psihiatru înainte de terapie (C2).
- Pacienții care dezvoltă depresie în timpul tratamentului ar trebui să fie tratați cu antidepresive.
- Terapia antidepresivă preventivă poate reduce incidența depresiei în timpul tratamentului, fără niciun impact asupra SVR (B2).

Caseta 29. Monitorizarea bolnavilor cu infecție VHC după tratament antiviral

- Pacienții cu HCV C cu SVR trebuie să fie testați la activitatea ALT, ARN-VHC peste 48 și 96 de săptăm. după tratament. Se așteaptă ARN-VHC ”-” și ALT – norma. (C2).
- Pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală C, cu SVR trebuie să fie cercetați suplimentar la fiecare 6 luni pentru excluderea carcinomului hepatocelular (USG, α -fetoproteina) și – anual pentru evaluarea varicelor esofagiene (FEGDS).
- Pacienții infectați cu genotipul 1, care au suferit eșec la tratamentul cu Peg INF- α plus ribavirină nu ar trebui să fie repetat tratați în același regim de terapie (A2). Aceștia pot fi tratați repetat în alt regim, cu o combinație triplă: Peg INF- α plus ribavirină, plus un inhibitor proteazic (terlepresina sau boceprevir).
- Bolnavii fără SVR după tratament cu Peg INF- α plus ribavirină pot fi tratați repetat cu aceeași terapie, dacă ei au indicații urgente pentru tratament sau/și dacă sunt dovezi de terapie neadecvată cu Peg INF- α plus ribavirină (doză parțială sau aderență scăzută în primul curs de terapie antivirală) (C2).
- Pacienții infectați cu alte genotipuri decât 1, la care prima terapie cu INF- α cu sau fără ribavirină nu a fost eficientă pot fi tratați repetat cu Peg INF- α plus ribavirină în lipsa altor opțiuni (B2) .
- Tratamentul de întreținere cu doze mici de Peg-INF nu se recomandă (A1).

Caseta 30. Tratamentul bolnavilor cu boli hepatice grave

- Bolnavii cu ciroză hepatică compensată, care nu au contraindicații la tratament, pot fi tratați cu INF- α + ribavirină (A1).
- Se cere monitorizarea permanentă și evidența bolnavilor cu efecte secundare, mai ales atunci, când există legătură cu hipersplenism și cu hipertensiunea portală. „Factorii de creștere” sunt utili în acest grup (C2).
- Pacienții cu ciroză hepatică trebuie să fie monitorizați minuțios (B1).

C.2.4.6.2.2.2. Tratament cu hepatoprotectori

Caseta 31. Medicamente cu efect hepatoprotectiv, antifibrotic, antioxidant

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

C.2.4.7. Supravegherea pacienților

Bolnavii cu HCV C necesită un control medical activ în vederea diagnosticării timpurii, tratamentului adecvat și prevenirii complicațiilor hepatitei cronice (ciroza hepatică sau carcinomul hepatocelular).

Tabelul 19. 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 20. 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 și screeningul complicațiilor	2 ori/an
ALT, AST, bilirubina, protrombina, albumina, GGTP, fosfataza alcalină, colesterol total		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 „ <i>răspunsul virusologic susținut</i> ” (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 (pentru screeningul carcinomului hepatocelular)	Screeningul carcinomului hepatocelular	2 ori/an
USG organelor abdominale	Evaluarea evoluției bolii	2 ori/an
FEGDS sau R-scopia esofagului și a stomacului	Screeningul complicațiilor și depistarea patologiei concomitente	1-2 ori/an
ECG, microradiografia cutiei toracice, analiza generală a urinei, ureea, colesterol, glucoza		1-2 ori/an

Recomandabil		
Markeri virali: <ul style="list-style-type: none"> • AgHBs, anti-HBc, anti-HBs • Ac anti-VHS tip 1,2 Ig G și Ig M, anti-VCM 	Depistarea posibilei asocieri între HCV C și infecția cu VHB, VHS, tipurile 1, 2, VCM	După indicații
<ul style="list-style-type: none"> • 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	
Markerii indirecți de fibroză hepatică: procolagen I, III; apolipoproteina A2, IL-1, IL-10, TNF etc.	Evaluarea diagnozei și tacticii de tratament	
✓ USG Doppler a sistemului portal	Evaluarea prezenței hipertensiunii portale.	O dată/an
✓ Scintigrama hepatosplenică cu izotopii de Tc ⁹⁹	Diagnostic diferențial al hepatomegaliei și al splenomegaliei. Screeningul complicațiilor	După indicații
✓ Tomografia computerizată	Precizarea diagnozei incetare Screeningul complicațiilor	După indicații
✓ Rezonanța magnetică nucleară		

C.2.6. Complicații (subiectul protocoalelor separate)

Caseta 32. Complicațiile HCV C <ul style="list-style-type: none"> • Ciroza hepatică cu consecințele sale • Carcinomul hepatocelular
--

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p>D.1. Instituții de asistență medicală primară</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie; • asistenta medicală de familie; • laborant. <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • acces pentru USG abdominală; • acces pentru FEGDS; • laborator clinic și biochimic standard pentru: analiză generală a sângelui, trombocite, analiză 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: silimarină, acid ursodeoxicolic, fosfolipide esențiale, BioR, pacovirină. • Antioxidanți: acid ascorbic, retinol, tocoferol. • Antifibrozanți: pentoxifilină. • Aminoacizi (<i>per os</i>): aspartat de arginină, ademetionină. • Vitamine: tiamină, piridoxină, cianocobalamină, acid folic etc.
<p>D.2. Instituții/secții 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: analiză generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiză generală a urinei, glucoză, protrombină, timp de protrombină (Quick), INR, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, albumina, 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: silimarină, acid ursodeoxicolic, fosfolipide esențiale, BioR, pacovirină. • Antioxidanți: acid ascorbic, retinol, tocoferol. • Antifibrozanți: pentoxifilină. • Aminoacizi (<i>per os</i>): aspartat de arginină, ademetionină. • Vitamine: tiamină, piridoxina, cianocobalamină, acid folic etc.

<p>D.3. Instituții 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; cabinet radiologic; laborator clinic și biochimic pentru: analiză generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiză 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; Aminoacizi: aspartat de arginină, aminoplasmal Hepa 10%, ademetionină 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”</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: analiză generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiză 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, ribavirină; Aminoacizi: aspartat de arginină, aminoplasmal Hepa 10%, ademetionină Soluții de electroliți și de coloide: K, Na, Dextran 70 etc.

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A îmbunătăți depistarea pacienților cu infecția VHC printre persoanele din grup de risc	1.1. Proporția persoane din grupul de risc supuse screeningului pentru depistarea infecției VHC pe parcursul unui an	Numărul persoanelor din grupul de risc supuse screeningului pentru depistarea infecției 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
		1.2. Proporția 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. Proporția 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 cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
3.	A spori calitatea examinării și tratamentului pacienților cu HCV C fără complicații	3.1. Proporția pacienților cu infecție VHC cronică examinați și tratați conform recomandărilor “PCN HCV C la adult” în condiții de ambulatoriu pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică examinați și tratați 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
		3.2. Proporția pacienților cu infecție VHC cronică examinați și tratați conform recomandărilor “PCN HCV C la adult” în condiții de staționar pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică examinați și tratați conform recomandărilor “PCN HCV C la adult” în condiții de staționar pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronică care au fost tratați în staționar pe parcursul ultimului an
		3.3. Proporția 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

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
4.	A reduce ponderea complicațiile la pacienții cu infecție VHC cronică	4.1. Proporția 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: $IMC = \text{masa corporală (kg)} / \text{talie (înălțimea)}^2 (m)$.
- 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 diverșilor compuși necesari organismului uman: glicogenul (rezerva de glucoză a organismului), grăsimi, microelemente.
- Detoxificarea diverșilor 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, piercing, acupunctură, prin manopere chirurgicale, stomatologice, în caz de transplant de organe și țesuturi), *sexuală* (contacte sexuale neprotejate, homosexuali), *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:

- 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 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;
- ✓ 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 HBV prin contact sexual, folosiți condoamele.

Concluzii

- Hepatita cronică C nu este o maladie letală, ea poate fi și trebuie tratată. Pacienții cu hepatică 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. Bedossa P. *Liver biopsy*. In: Gastroenterol. Clin. Biol., 2008; 32:4-7.
5. 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.
6. Cernescu Costin, Ruta Simona, Gheorghe Liana, Iacob Speranța, Popescu Irinel, Richard Sebastian Wanless *Guide to Hepatitis C Treatment*. 2011 Edition.
7. de Bruijne J., Buster EHCJ., Gelderblom H.C., Brouwer J.T., de Knegt R.J., van Erpecum K.J., et al. *Treatment of chronic hepatitis C virus infection*. Dutch national guidelines. In: Netherlands J. Med., 2008; 66:311-322.
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. *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C*. National Guideline Clearinghouse, 2007, www.guideline.gov
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. *Hepatologie bazată pe dovezi*. Ghid practic național. Sub redacția V-T. Dumbrava, Chișinău, 2005, 334 p.
12. 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.
13. Lavanchy D. *The global burden of hepatitis C*. In: Liver Int. 2009; 29:74-81.
14. 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.
15. Mauss Stefan, Berg Thomas, Rockstroh Juergen, Sarrazin Christoph, Wedemeyer Heiner. *Hepatology*, 2012, Third edition, 547 p.
16. *Medicina internă*. Volumul II. *Gastroenterologie, hepatologie, reumatologie*. Sub. red. C. Babiuc, V. Dumbrava, Chișinău, 2007.
17. 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.
18. Orens J.B., Estenne M., Arcasoy S., Conte J.V., Corris P., Egan J.J. et al. *International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update (a consensus report from the pulmonary scientific council of the International Society for Heart and Lung Transplantation)*. In: J. Heart Lung. Transplant, 2006; 25:745-755.
19. Parkes J., Guha I.N., Roderick P., Harris S., Cross R., Manos M.M. et al. *Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C*. In: J. Viral Hepat., 2011; 18:23-31.
20. Poynard T., Ngo Y., 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. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P. et al. *Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study*. In: Gastroenterology, 2010, 138:1338-1345.
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. Sarrazin C., Susser S., Doehring A., Lange C.M., Muller T., Schlecker C. et al. *Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients*. In: J. Hepatol., 2011; 54:415-421.
26. 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.
27. Strader D.B., Wright T., Thomas D.L., Seeff L.B. *Diagnosis, management and treatment of hepatitis C*. American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), 2004.
28. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P. et al. *Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus*. In: Nature, 2009, 461:798-801.
29. *Гастроэнтерология 2006-2007*. Клинические рекомендации. Ред. Ивашкин В.Т., Москва, 2006, с. 123-147.
30. *Планы ведения больных*. Москва, 2007, с. 238-272.