



**MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA**



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛDOVA**

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

PROTOCOL CLINIC NAȚIONAL

Abrevieri

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

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

PREFAȚĂ

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

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

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnostic:

Hepatita cronică virală B la adult

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

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

Ciroză hepatică virală B la adult

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

Exemple de diagnostic clinic:

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

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

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

A.2. Codul bolii (CIM 10):

B18.0 Hepatita cronică virală B, cu antigenul Delta

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

A.3. Utilizatorii protocolului:

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

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

A.4. Scopurile protocolului:

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

A.5. Data elaborării protocolului: august 2008

A.6. Data revizuirii precedente: iunie 2012

Data actualei revizuirii: ianuarie 2016

Data următoarei revizuirii: iunie 2019

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

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

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

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

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

A.8. Definițiile folosite în document

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

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

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

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

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

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

A.9. Informație epidemiologică

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

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

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

B. PARTEA GENERALĂ

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

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

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

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

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

B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească specializată

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

	hepatice, înlăturarea viremiei B sau D, diminuarea gradului de activitate a procesului hepatic, diminuarea progresării procesului patologic hepatic și prevenirea complicațiilor, diminuarea mortalității din cauza hepatitelor cronice și cirozelor hepatice, ameliorarea calității vieții [1-4, 11, 14, 16, 19].	14). • Terapia patogenetică a cirozei hepatice (hipertensiunii portale) – vezi PCN Ciroza hepatică Recomandabil (tabelul 8) • Tratatamentul suplimentar cu hepatoprotectoare, antifibrotice, aminoacizi – în unele situații clinice (în cazul pacienților non-eligibili către terapia antivirală, pacienților care au dezvoltat efecte adverse la terapia antivirală sau în prezența unor comorbidații (steatoza hepatică nonalcoolică sau alcoolică, diabet zaharat, afecțiuni colestactice), tratamentul manifestărilor extrahepatice sau boli asociate cu hepatita/ciroza hepatică HBV.
4. Externarea	Elaborarea recomandărilor pentru medicul de familie și pacient.	Extrasul obligatoriu va conține: diagnosticul complet, detaliat; rezultatele investigațiilor și ale tratamentului efectuat; recomandările explicite pentru pacient; recomandările pentru medicul de familie.

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

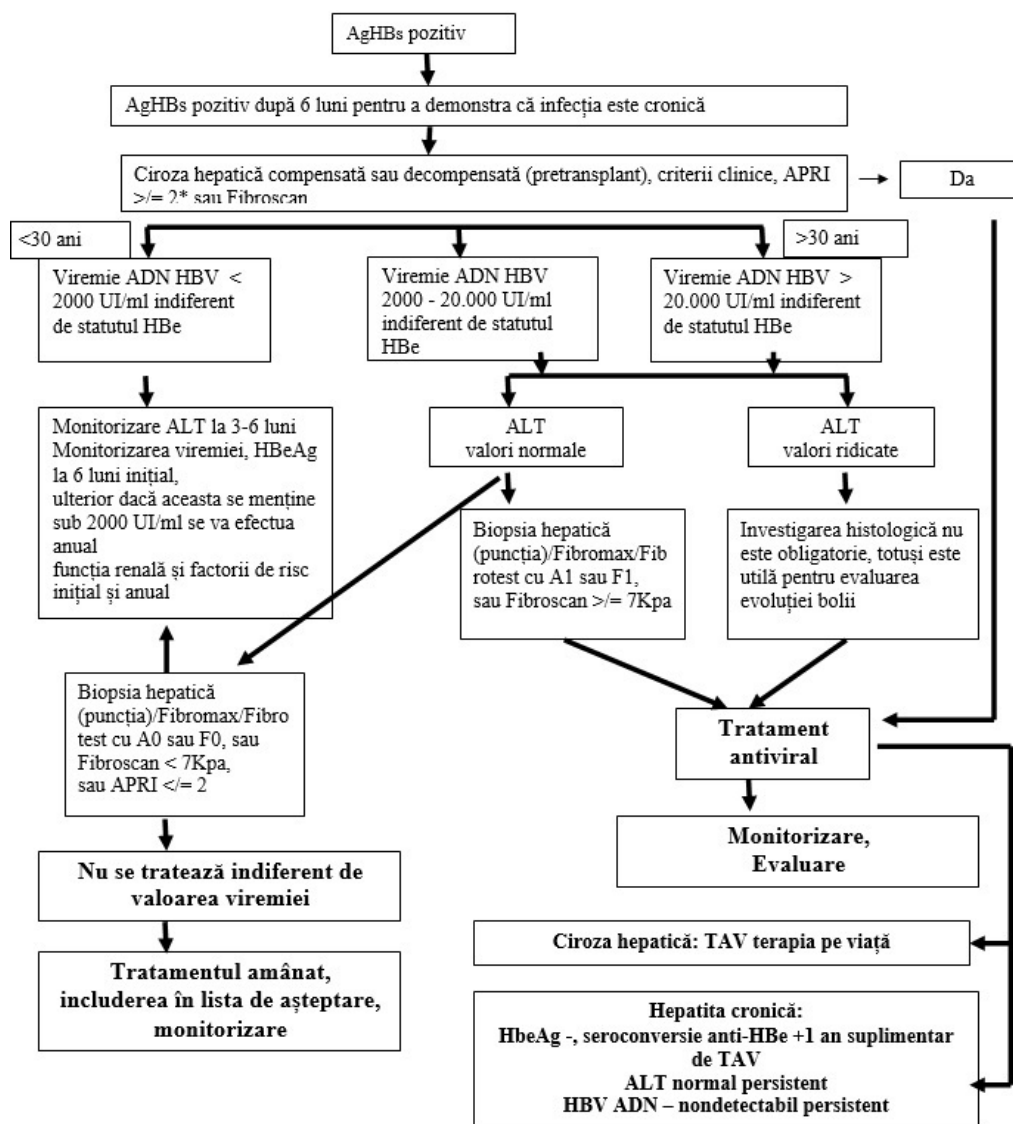


Fig.1

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

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

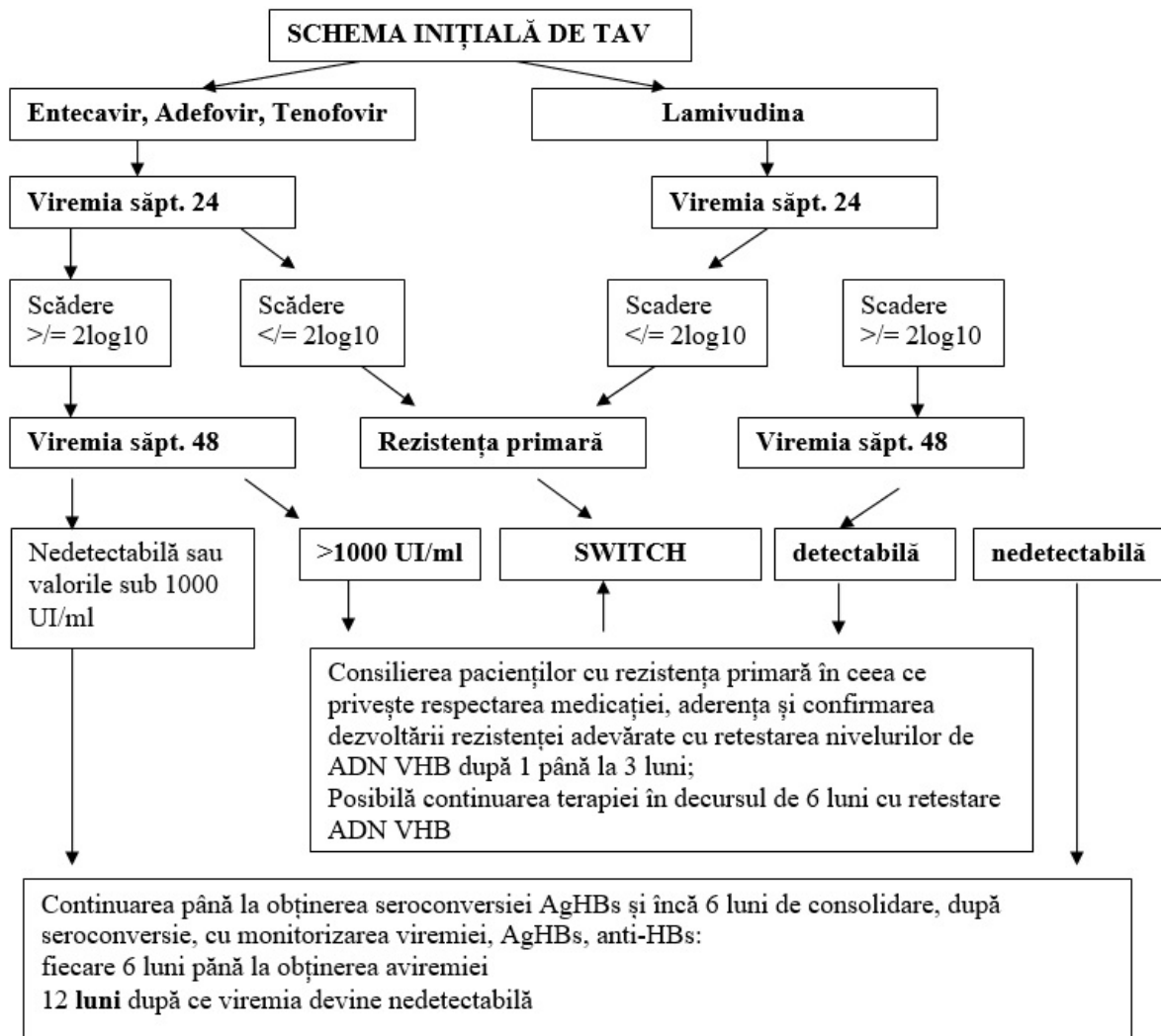


Fig. 2

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea hepatitei cronice

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

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

C.2.2. Factori de risc

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

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

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

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

• **Factorii virali:**

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

• **Factorii-gazdă:**

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

• **Alți factori:**

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

Notă. * sunt necesare dovezi suplimentare.

C.2.3. Screeningul

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

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

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

C.2.4.1. Anamneza

Caseta 4. Momente - cheie în evaluarea antecedentelor personale

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

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

C.2.4.2. Examenul clinic

Caseta 5. Date subiective (acuze)

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

Caseta 6. Datele obiective

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

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

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

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

C.2.4.3. Investigațiile paraclinice

C.2.4.3.1. Schemele de investigații paraclinice

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

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

Notă:

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

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

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

Notă:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

C.2.4.3.2. Descrierea metodelor și a tehnicilor

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

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

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

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

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

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

Pentru infecția cu VHD se determină markerii serici:

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

Tabelul 6. Variantele serologice ale infecției VHB

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

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

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

Tabelul 8. Diferențierea fazelor infecției cu VHB

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

Notă:

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

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

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

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

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

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

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

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

Notă:

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

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

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

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

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

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

Notă. Contraindicațiile pentru efectuarea laparoscopiei pot fi *absolute* și *relative*.

Contraindicații absolute

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

Contraindicații relative

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

Caseta 12. Metode imagistice

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

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

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

Caseta 13. Evaluarea invazivă a fibrozei hepatice

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

Notă:

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

Caseta 14. Evaluarea non-invazivă a fibrozei hepatice

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

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

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

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

Interpretarea rezultatelor

Rezultatele FibroMax sunt exprimate pe scale numerice:

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

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

Limitările FibroMax-ului:

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

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

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

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

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

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

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

Limitățile elastografiei hepatice:

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

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

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

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

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

Caseta 16. Criteriile de spitalizare:

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

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

C.2.4.6.1. Modificări de comportament

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

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

C.2.4.6.2. Terapia medicamentoasă

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

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

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

Tabetul 9. Lista intervențiilor și serviciilor în tratamentul ambulatoriu

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

Notă:

^a-eficacitatea medicamentelor este dovedită în studii locale

*-la pacienții cu sindrom colestatic

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

***-la pacienții cu steatohepatită alcoolică/toxică

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

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

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

Notă:

^a-eficacitatea medicamentelor este dovedită în studii locale

*-la pacienții cu sindrom colestatic

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

***-la pacienții cu steatohepatită alcoolică/toxică

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

C.2.4.6.2.2.1. Tratament antiviral

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

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

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

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

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

Caseta 18. Evaluarea preterapeutică a bolii hepatice

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

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

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

Notă:

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

Tabel 12 - Tipuri de răspuns la tratamentul cu interferon

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

	- viremie HBV sub 2000 UI/ml la 48 de săptămâni de terapie
Răspuns serologic	- seroconversie în sistem HBe pentru pacienții HBe pozitivi - seroconversie HBs pentru pacienții HBe negative
Lipsa de răspuns	- scăderea viremiei cu cel mai puțin 2 log10 față de valoarea inițială după 24 săpt. de tratament
Răspuns virusologic	- scăderea viremiei cu cel puțin 2 log10 față de valoarea inițială după 24 săpt. de tratament - viremie HBV sub 2000 UI/ml la 48 de săptămâni de terapie

Caseta 19. Contraindicațiile tratamentului cu IFN

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

Caseta 20. Efecte adverse ale terapiei cu IFN

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

Tabelul 13. Durata și criteriile de stopare a terapiei antivirale

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

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

Tip de răspuns	Definiție
Lipsa de răspuns	Lipsa scăderii cu cel puțin 1 log10 după 12 săpt. de terapie a viremiei Lipsa scăderii cu cel puțin 2 log10 după 24 săpt. de terapie a viremiei
Răspuns virusologic	Viremie nedetectabilă după 48 săpt. de terapie
Răspuns parțial	Scăderea cu mai mult de 2 log10 a viremiei VHB fără obținerea nedetectabilității la 24 de săptămâni de terapie
Spargere (Breakthrough) virusologică	creșterea cu mai mult de 1 log10 a viremiei HBV față de nadir

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

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

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

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

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

Caseta 23. Tratamentul hepatitei cronice virale B în sarcină

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

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

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

Caseta 24. Pacienții la dializă și transplant renal

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

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

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

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

C.2.4.7. Supravegherea pacienților

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

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

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

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

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

C.2.6. Complicațiile (subiectul protocoalelor separate)

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

D. RESURSELE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

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

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

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

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

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

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

ANEXE

Anexa 1. Principiile alimentației raționale

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

Anexa 2. Ghidul pacientului cu HCV B și Delta

GHIDUL PACIENTULUI CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ B, D

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

Rețineți funcțiile ficatului:

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

Ce este hepatita cronică?

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

Cauzele hepatitei cronice

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

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

Ce este hepatita cronică virală B?

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

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

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

Care sunt semnele hepatitei cronice?

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

Ce plângeri poate avea un bolnav cu hepatită cronică?

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

Complicațiile hepatitei cronice virale B sunt:

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

Care sunt măsurile de prevenire a hepatitei cronice virale B?

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

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

Măsuri pentru încetinirea progresării hepatitei cronice:

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

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

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

Concluzii

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

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

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

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

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

Bibliografie

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