



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

Hepatita virală B acută la adult

Protocol clinic național

PCN-22

Chișinău

2016

**Aprobat la ședința Consiliului de experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din 24 mai 2016, proces verbal nr.2**

**Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății nr. 542 din 30.06.2016 „Cu privire la actualizarea
Protocolului clinic național „Hepatita virală B acută la adult”**

Elaborat de colectivul de autori:

Tiberiu Holban	USMF „Nicolae Testemițanu”
Valentina Potîng-Raşcov	USMF „Nicolae Testemițanu”
Victor Pântea	USMF „Nicolae Testemițanu”
Victor Deatișin	IMSP Spitalul Clinic Republican de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”

Recenzenți oficiali:

Victor Ghicavii	Comisia de specialitate a MS în farmacologie clinică
Valentin Gudumac	Comisia de specialitate a MS în medicina de laborator
Grigore Bivol	Comisia de specialitate a MS în medicina de familie
Vladislav Zara	Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale
Iurie Osoianu	Compania Națională de Asigurări în Medicină
Maria Cumpănă	Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate

CUPRINS

Abrevierile folosite în document.....	4
PREFAȚĂ	4
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	4
A.1. Diagnoza	4
A.2. Codul bolii (CIM 10)	4
A.3. Utilizatorii	4
A.4. Scopurile protocolului	5
A.5. Data elaborării protocolului	5
A.6. Data revizuirii următoare.....	5
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului	5
A.8. Definițiile folosite în document	6
A.9. Informația epidemiologică.....	6
B. PARTEA GENERALĂ	8
B.2. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară.....	9
B.3. Nivelul consultativ specializat (infecționist)	10
B.3. Nivelul de staționar	12
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	15
C.1.1. Algoritmul de profilaxie a hepatitei virale B.....	15
C. 1.2. Algoritmul de conduită și asistența urgentă a pacientului cu HVB acută la etapa prespitalicească	16
C. 1.3. Algoritmul de conduită și asistența urgentă a pacientului cu HVB acută formă gravă la etapa prespitalicească	17
C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR.....	18
C.2.1. Clasificarea HVB acută	18
C.2.2. Profilaxia HVB acută.....	18
C.2.2.1 Profilaxia specifică	18
C.2.2.2. Profilaxia nespecifică – Măsuri antiepidemice în focar	19
C.2.3 Conduita pacientului cu HVB acută	20
C.2.3.1 Anamneza.....	20
C.2.3.2 Manifestările clinice în HVB acută.....	21
C.2.3.2.1. Manifestările clinice ale stărilor urgente în HVB acută	22
C.2.3.3. Investigații paraclinice în HVB acută	23
C.2.3.4. Diagnosticul diferențial	25
C.2.3.5. Criterii de spitalizare.....	42
C.2.3.6. Tratatamentul pacienților cu HVB acută	43
C.2.3.6.1. Tratatamentul pacienților cu HVB acută (precomă și comă).....	48
C.2.3.7. Evoluția și prognosticul HVB acută.....	50
C.2.3.8. Criterii de externare a pacienților cu HVB acută	50
C.2.3.9. Supravegherea pacienților cu HVB acută.....	50
C.2.4. Complicațiile și consecințele HVB acută.....	50
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI... 51	51
D1. Instituțiile de AMP.....	51
D2. Secțiile consultative-diagnostice	51
D3. Secțiile de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale, republicane și spitalele de boli infecțioase.....	51
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI	52
ANEXE.....	54
Anexa 1. Definiții de caz de boală infecțioasă pentru sistemul de supraveghere epidemiologică și raportare a hepatitei virale B acute	54
Anexa 2. Ghidul pacientului cu HVB acută	54
Anexa 3. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru Hepatita virală B acută la adult	60
BIBLIOGRAFIE	62

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

ADN	acidul dezoxorbonucleic
AgHBc	antigen HBc
AgHBe	antigen HBe
AgHBs	antigen HBs
ALAT	alaninaminotranferaza
anti HBc IgG	anticorpi către AgHBc IgG
antiHBc IgM	anticorpi către AgHBc IgM
anti HBe	anticorpi către AgHBe
antiHBs	anticorpi către AgHBs
ASAT	aspartataminotransferaza
ELISA	test cu enzime legate de imunosorbenți (<i>enzyme linked immunosorbent assay</i>)
HVB acută	hepatita virală B acută
i.m.	intramuscular
i.v.	intravenos
IgG	Imunoglobulină G
IgM	Imunoglobulină M
PCR	reacție de amplificare genomică cu ajutorul polimerazei (<i>polymeraze chain reaction</i>)
sc	subcutanat
VHB	virusul hepatic B

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (MS RM), constituit din specialiștii Catedrei de Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în colaborare cu Programul Preliminar de Țară al „Fondului Provocările Mileniului” pentru Buna Guvernare, finanțat de Guvernul SUA prin Corporația „Millenium Challenge Corporation” și administrat de Agenția Statelor Unite ale Americii pentru Dezvoltarea Internațională.

Protocolul național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind hepatita virală B la adulți și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale, în baza posibilităților reale ale fiecărei instituții în anul curent. 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. Diagnoza: Hepatita virală B acută la adulți

Exemple de formulare a diagnosticului clinic de bază:

1. Hepatita virală B, forma ușoară.
2. Hepatita virală B, forma medie.
3. Hepatita virală B, forma gravă.

A.2. Codul bolii (CIM 10): B 16 Hepatită virală B acută

A.3. Utilizatorii:

- oficiile medicilor de familie (medici de familie și asistentele medicilor de familie);
- centrele de sănătate (medici de familie);
- centrele medicilor de familie (medici de familie);

- instituțiile/secțiile consultative (medici infecționiști);
- asociațiile medicale teritoriale (medici de familie infecționiști);
- serviciile de asistență medicală urgentă prespitalicească (echipele AMU specializate și de profil general);
- secțiile de boli infecțioase, reanimare și terapie intensivă ale spitalelor raionale, municipale (infecționiști și reanimatologi);
- spitalele de boli contagioase (infecționiști).

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Scopurile protocolului:

1. A înefectua *screening*-ul obligatoriu al gravidelor la prezența infecției cu VHB, la prima vizită la medicul de familie.
2. A efectua imunizarea obligatorie contra HVB a copiilor în primul an de viață, conform planului calendaristic.
3. A spori calitatea examinărilor clinice, paraclinice și a tratamentului la pacienții cu NVB acută în perioada postexternare.
4. A reduce complicațiile și mortalitatea prin HVB acută.

A.5. Data elaborării protocolului: 2008

A.6. Data revizuirii următoare: 2018

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

Numele	Funcția
Tiberiu Holban	d.h.ș.m., profesor universitar, Șef Catedră Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală USMF „Nicolae Testemițanu”
Valentina Potîng-Rașcov	asistent universitar, Catedră Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală USMF „Nicolae Testemițanu”
Victor Pântea	d.ș.m., conferențiar universitar Șef Catedră Boli Infecțioase Facultatea de Perfecționare a Medicilor USMF „Nicolae Testemițanu”
Victor Deatișin	Director, IMSP Spitalul Clinic Republican de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”

Protocolul a fost discutat aprobat și contrasemnat:

Denumirea	Numele și semnătura
Comisia Științifico-Metodică de Profil „Boli Infecțioase”	
Asociația medicilor de familie	

Agencia Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	
Consiliul de experți al Ministerului Sănătății	
Consiliul Național de Evaluare și Acreditare în Sănătate	
Compania Națională de Asigurări în Medicină	

A.8. Definițiile folosite în document

Hepatita virală B are o gamă foarte largă de manifestare a infecției, începând cu infecția inaparentă, continuând cu hepatita acută cu evoluție autolimitată pînă la forme grave și ajungînd la infecția persistentă din hepatita cronică sau ciroza hepatică. Ultima formă posibilă de manifestare a infecției cu VHB este reprezentată de carcinomul hepatocelular. Intensitatea maladiei depinde de doza particulelor virale care pătrund în organism, de vîrsta la care persoana s-a infectat, de faza în care infecția este depistată și nu în ultimul rînd, de răspunsul imun al persoanei.

HVB fulminantă. 1 - 2 % din adulții cu hepatită B acută dezvoltă o hepatită fulminantă, pentru care rata mortalității este între 60 și 90% și prezintă o urgență majoră. Cea mai gravă formă a hepatitei virale, caracterizată histologic, printr-o necroză masivă hepatică, brusc instalată, iar clinic și biochimic prin tabloul de insuficiență hepatică acută, cu evoluție rapidă spre comă și sfîrșit letal. Un indice al evoluției severe a bolii este scăderea protrombinei sub 50%.

Recomandat - nu poartă un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

Virusul hepatic B face parte din familia Hepadnaviridae. Cele mai mari concentrații ale virusului se găsesc în sînge și în leziunile deschise; cu concentrații moderate existente în spermă, în secrețiile vaginale și concentrații scăzute în salivă.

A.9. Informația epidemiologică

Se estimează că circa 40% din populația globală a avut contact sau este purtător cronic al virusului hepatitei B (VHB), iar prevalența infecției la populația generală indică existența a peste 360 milioane de persoane cu infecție persistentă [10, 12, 13, 14]. Riscul cirozei hepatice (CH) și a cancerului hepatic (CCH) rămîne ridicat, incidența cumulativă pentru 5 ani a CH constituie 8 -20%, iar incidența anuală a CCH produs de VHB este de 2,5% [3, 4, 8, 9]. Stadiul terminal al bolii hepatice sau HCC legate de VHB determină mai mult de 0,5-1 milioane decese pe an [8].

Actualmente Republica Moldova, conform criteriilor OMS, poate fi calificată ca o zonă cu endemicitate medie privind hepatita virală B (frecvența decelării AgHBs variază în jur de 2-7 %, riscul de infectare pe parcursul vieții este de 20-60% pentru toate grupele de populație).

În Republica Moldova indicele morbidității prin hepatită virală B acută s-a redus de la 25,46 la 100 mii populație în anul 1997 pînă la 0,99 în anul 2015, dar indicii menționați îi depășesc pe cei similari din țările europene: Austria – 0,7 cazuri la 100 mii populație, Franța – 0,2, Germania – 0,7, Ungaria – 0,6, Polonia – 0,2; iar pentru hepatita virală C acută: Danemarca –0,2 cazuri la 100 mii populație, Ungaria – 0,4, Grecia – 0,1, Irlanda – 0,3, Olanda – 0,3, și România – 0,4.

Conform datelor cercetărilor științifice de ultimă oră prevalența hepatitei virale B în rândul lucrătorilor medicali constituie în zona de Nord – 2,0%, în zona de Centru – 1,8%, în zona de Sud – 9,0%. La pacienții care efectuează tratament de hemodializă prevalența hepatitei virale B constituie în zona de Nord 7,0%, în zona de Centru - 16,8% și 2,9% respectiv pentru Sud¹. Studiile de supraveghere epidemiologică de generația a doua de asemenea au relevat o situația nefavorabilă privind nivelurile de decelare a hepatitei virale B în rândul unor grupuri cu risc sporit de infectare specifice. Astfel în rândul persoanelor utilizatoare de droguri injectabile prevalența hepatitei virale B constituie în Chișinău – 6,6%, Bălți – 12,4%, Tiraspol 4,1%. În rândul lucrătoarelor sexului comercial prevalența hepatitei virale B constituie: Chișinău – 4,2%, Bălți – 3,6%. În rândul bărbaților care practică sex cu bărbați prevalența hepatitei virale B constituie: Chișinău – 4,8%, Bălți – 1,6%². Acest fenomen are un impact negativ asupra stării de sănătate a grupurilor de populație menționate.

Totodată în perioada anilor 2012-2015 nivelul acoperirii vaccinale contra hepatitei virale B a persoanelor din grupurile cu risc sporit de infectare a constituit: 80,9% cu prima doză, 84,7% cu a doua doză, 82,5% cu a treia doză și cu a patra 96,1% respectiv.

Reieșind din cele expuse este oportună menținerea în continuare a acoperii cu vaccin contra hepatitei B a contingentelor cu risc sporit de infectare cu hepatitele virale parenterale întru atingerea nivelului recomandat de 95%³.

Incidența prin HVB acută este de circa 2 ori mai înaltă în rândul populației urbane în raport cu populația rurală.

Sursa de agent patogen în hepatita virală B este atât omul bolnav cu diferite forme (manifeste, nemanifeste) de hepatită B acută și cronică cât și purtătorii de Ag HBs. Contagiozitatea sursei este determinată de activitatea procesului patologic în ficat și de concentrația antigenului în sânge.

Mecanismul principal de transmitere este parenteral, prin intermediul instrumentarului medical insuficient sterilizat realizarea diferitor manopere (stomatologice, chirurgicale, ginecologice, urologice, endoscopice, bronhoscopice, acupunctură, etc.), prin transfuzii de sânge și derivatele lui. VHB poate fi transmis prin injectarea intravenoasă de droguri (folosirea repetată sau în colectiv a acelor și seringilor); prin folosirea în comun a instrumentelor de bărbierit, periutei de dinți, obiectelor de manichiură, pedichiură; prin contact sexual. Transmiterea sexuală constituie circa 30% din contaminări cu HVB.

În hepatita virală B este frecventă și transmiterea verticală (transplacentară) a virusului de la mamă la făt. Dacă în primele trimestre de sarcină transmiterea transplacentară poate atinge 5-10% din cazurile gravidelor contaminate cu AgHBs, atunci în perioada prenatală, în special în cazul gravidelor cu AgHBe pozitiv în sânge, transmiterea infecției poate ajunge la 85-90% dintre copii, la care viremia este confirmată după 2 luni de la naștere și stare de portaj după 2-3 luni de viață.

¹Raport final al proiectului instituțional de cercetare 11.817.09.31 „Optimizarea măsurilor de control și răspuns la infecțiile virale prioritare”.

²Studiul integrat bio-comportamental în rândul grupurilor cu risc sporit de infectare HIV (a.a. 2012-2013)

³<http://www.who.int/wer/2009/wer8440.pdf>

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Echipele AMU profil general și specializat 903		
Descriere	Motive	Pașii
Protecția personalului	Instruirea personalului și respectarea precauțiilor universale pentru a reduce riscul profesional de infectare. [34]	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Vaccinarea specifică a personalului neimun • Protecția personalului prin utilizarea echipamentului de protecție individuală (mănuși, măști, halate)
1. Diagnosticul		
1.1. Diagnosticul preliminar al HVB acute <i>C.2.3.1 – C.2.3.4.</i>	Diagnosticul urgențelor în hepatita virală B permite aplicarea măsurilor medicale rapide ce reduc considerabil dezvoltarea complicațiilor [1,3,5,6,9]	Obligatoriu <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>caseta 2</i>) • Datele obiective (<i>caseta 3</i>) • Diagnosticul diferențial <p><i>Algoritmii C.1.2, C.1.3.</i></p>
2. Tratamentul		
2.1. Tratamentul stărilor de urgență la etapa prespitalicească <i>C.2.3.6.1.</i>	Inițierea precoce a măsurilor de urgență previne progresarea maladiei și dezvoltarea complicațiilor grave [19,23,30,31]	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul insuficienței hepatice (edemului cerebral și sindromului hemoragic) <p><i>Algoritmul C.1.3.</i></p>
3. Transportarea în secția specializată	Stabilizarea și monitorizarea funcțiilor vitale previne complicațiile și permite transportarea pacientului în staționarul de profil [35,37,38]	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea gradului de severitate a maladiei și asigurarea posibilităților de transport al pacientului.

B.2. Nivelul instituțiilor de asistență medicală primară		
Descriere	Motivale	Pașii
Protecția personalului	Instruirea personalului și respectarea precauțiilor universale pentru a reduce riscul profesional de infectare[;34]	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Vaccinarea specifică a personalului neimun Protecția personalului prin utilizarea articolelor de protecție individuală (mănuși, măști, halate)
1. Profilaxia		
C.2.2.		
1.1. Profilaxia specifică		<ul style="list-style-type: none"> Vaccinarea specifică contra HVB (<i>caseta 1</i>)
C.2.2.1.		
1.2. Măsurile anti-epidemice în focar	Scopul - localizarea și prevenirea răspândirii infecției cu virusul hepatic B. Măsurile anti-epidemice în focar se vor efectua în comun cu medicii infecționiști și cu epidemiologii [8,16,17,18, 25,27,32,33,34]	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Depistarea precoce și spitalizarea pacienților; Declararea cazului la Centrul de Sănătate Publică teritorial; Examinarea clinică, serologică specifică al contactilor (HBsAg, antiHBcor sum, anti HBs); Examinarea biochimică al contactilor (după necesitate); Vaccinarea urgentă a contactaților neimunizați; Supravegherea persoanelor care au fost în contact <i>(tabelul 2, Algoritmul C.1.1.)</i>
C.2.2.2.		
2. Diagnostic		
2.1. Diagnosticul preliminar al HVB acute	<ul style="list-style-type: none"> Anamneza clinico-epidemiologică permite suspectarea HVB acute. Datele obiective ne permit suspectarea HVB, determinarea severității afecțiunii. Numai testul serologic prin determinarea markerilor specifici permite diagnosticul HVB. Analiza generală a sîngelui (leucopenie, limfocitoză) în HVB permite diferențierea 	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza clinico-epidemiologică (<i>caseta 2</i>) Datele obiective (<i>caseta 3</i>) Examenul de laborator: <ul style="list-style-type: none"> ✓ analiza generală a sîngelui, ✓ indicii biochimici hepatici, (<i>tabelul 4</i>) Diagnosticul diferențial (<i>tabelul 6,7</i>) Determinarea gradului de urgență și a transportabilității pacientului Recomandat:
C.2.3.1. – C.2.3.4.		

	<p>ei de hepatita provocată de bacterii (leucocitoză, neutrofiloză, VSH accelerată).</p> <ul style="list-style-type: none"> Determinarea precoce a gradului de severitate în HVB va permite asistența prespitalicească corectă și prevenirea complicațiilor grave. <p>[3,5,9,10,13,19,30,35]</p>	<p>✓ markerii specifici ai hepatitei virale B (caseta 4)</p> <p>Algoritmul C.1.3.</p>
<p>2.2. Luarea deciziei versus necesitatea consultației specialistului și/sau spitalizare</p> <p>C.2.3.5.</p>		<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> HVB prevede spitalizarea obligatorie indiferent de gradul de severitate (caseta 5)
<p>3. Tratamentul</p>		
<p>3.1. Tratamentul stărilor de urgență la etapa prespitalicească</p> <p>C.2.3.6.1.</p>	<p>Inițierea la timp a tratamentului de urgență stopează progresarea bolii și previne complicațiile grave</p> <p>[36,37,38,40]</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul HVB acute cu sindrom hemoragic și edem cerebral <p>Algoritmul C.1.3.</p>
<p>4. Supravegherea</p>		
<p>4.2. Supravegherea pacienților după externare</p> <p>C.2.3.9.</p>	<p>Scopurile:</p> <ol style="list-style-type: none"> Tratamentul convalescenților; Evaluarea și tratamentul consecințelor HVB (în comun cu medicii specialiști); <p>[22,30,34,35,36]</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dispensarizarea se va face cu consultul medicului infecționist (caseta 8)

<p>B.3. Nivelul consultativ specializat (infecționist)</p>		
<p>Descriere</p>	<p>Motivele</p>	<p>Pașii</p>
<p>Protecția personalului</p>	<p>Instruirea personalului și respectarea precauțiilor universale pentru a reduce riscul profesional de infectare</p> <p>[17,18,25,27,28,32]</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vaccinarea specifică a personalului neimunizat Protecția personalului prin utilizarea echipamentului de protecție individuală (mănuși, măști, halate)
<p>1. Profilaxia</p> <p>C.2.2.</p>		
<p>1.1. Măsurile anti-epidemice în focar</p>	<p>Scopul - localizarea și prevenirea răspândirii infecției cu virusul B.</p> <p>Măsurile anti-epidemice în focar</p>	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> Depistarea precoce și

<p>C.2.2.1.</p>	<p>se vor efectua în comun cu medicul de familie și medicul epidemiolog [8,16,17,18,25,27,32,33,34]</p>	<p>spitalizarea pacienților;</p> <ul style="list-style-type: none"> • Declararea cazului la Centrul de Sănătate Publică teritorial; • Examinarea clinică, serologică specifică al contactilor (AgHBs; anti HBcor sum, anti HBs); • Examinarea biochimică a persoanelor de contact (la necesitate); • Vaccinarea urgentă a contactaților neimuni; • Supravegherea contactilor; (tabelul 2) <p>Algoritm C.1.1.</p>
<p>2. Diagnostic</p>		
<p>2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului HVB acute C.2.3.1. – C.2.3.4.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anamneza clinico-epidemiologică permite suspectarea HVB acute. • Datele obiective ne permit suspectarea HVB, determinarea severității afecțiunii. • Numai testul serologic prin determinarea markerilor specifici permite diagnosticarea HVB. • Analiza generală a sîngelui (leucopenie, limfocitoză) în HVB permite diferențierea ei de hepatita provocată de bacterii (leucocitoză, neutrofiloză, VSH accelerată). • Determinarea precoce a gradului de severitate în HVB va permite asistența prespitalicească corectă și prevenirea complicațiilor grave.[3,5,9,10,13,19,26,29,30,35] 	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza clinico-epidemiologică (caseta 2) • Datele obiective (caseta 3) • Examenul de laborator: <ul style="list-style-type: none"> ✓ analiza generală a sîngelui, ✓ indicii biochimici hepatici, (tabelul 4) ✓ markerii specifici hepatitei virale B (caseta 4) • Diagnosticul diferențial (tabelul 6,7) • Determinarea gradului de urgență și a transportabilității pacientului <p>Algoritm C.1.3.</p>
<p>2.2. Luarea deciziei versus necesitatea consultației specialistului și/sau spitalizare C.2.3.5.</p>		<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HVB prevede spitalizarea obligatorie indiferent de gradul de severitate a bolii (caseta 5)

3. Tratamentul		
3.1. Tratamentul stărilor de urgență la etapa prespitalicească <i>C.2.3.6.1.</i>	Inițierea la timp a tratamentului de urgență suprimă progresia bolii și previne instalarea complicațiilor grave. [36,37,38,40]	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Tratamentul HVB acute cu sindrom hemoragic și edem cerebral Algoritmul C.1.3.
4. Supravegherea		
4.1. Supravegherea pacienților după externare <i>C.2.3.9.</i>	Scopurile: 1. Tratamentul convalescenților; 2. Evaluarea și tratamentul consecințelor HVB (în comun cu medicul cu medicul de familie și medicii specialiști); [22,30,34,35,36]	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Dispensarizarea se va face conform schemei întocmite (<i>caseta 8</i>) La agravarea indicilor clinici și biochimici – spitalizare repetată

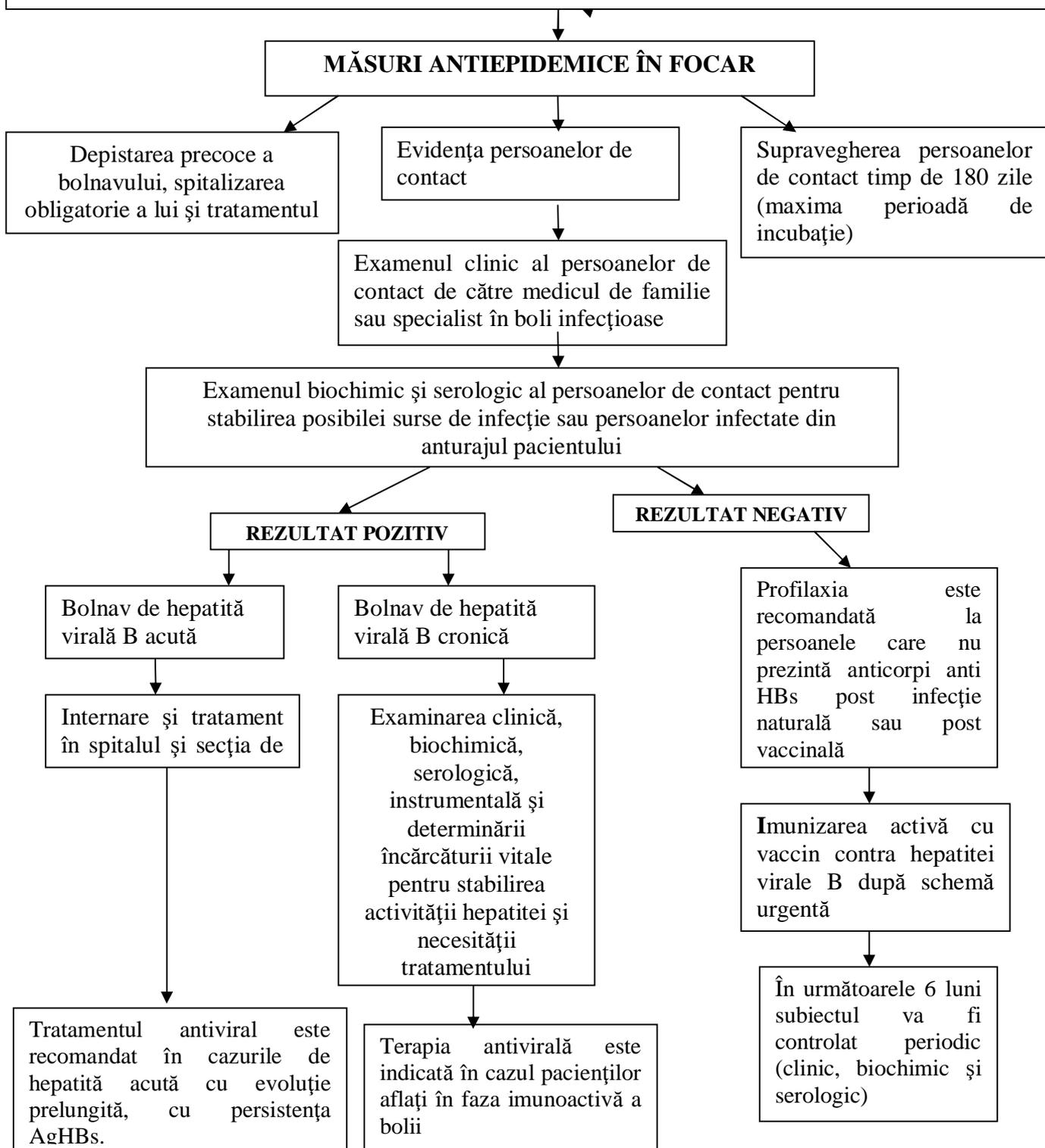
B.3. Nivelul de staționar		
Descriere	Motivele	Pași
Protecția personalului	Instruirea personalului și respectarea precauțiilor universale pentru a reduce riscul profesional de infectare [17,18,25,27,28,32]	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Vaccinarea specifică a personalului neimun Protecția personalului prin utilizarea echipamentelor de protecție individuală (mănuși, măști, halate)
1. Profilaxia <i>C.2.2.</i>		
1.1. Măsurile anti-epidemice		Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Respectarea condițiilor de izolare; Declararea cazului de îmbolnăvire la Centrul de Sănătate Publică teritorial;
2. Spitalizare <i>C.2.3.5.</i>	Vor fi spitalizați toți pacienții [30,35]	<ul style="list-style-type: none"> Pacienții cu HVB vor fi spitalizați în secțiile de boli infecțioase ale spitalelor raionale (municipale) și în spitalele clinice republicane de boli infecțioase. În secțiile de terapie intensivă se vor spitaliza pacienții cu forme grave

		și/sau stări de urgență (<i>caseta 5</i>)
3. Diagnostic		
3.1 Confirmarea diagnosticului de HVB acută și evaluarea gradului de severitate a bolii C.2.3.1. – C.2.3.4.	Tactica de conduită a pacientului cu HVB acută și alegerea tratamentului medicamentos depind de gradul de severitate și de complicațiile bolii precum și de factorii de risc și de maladiile concomitente [3,5,6,10,30,35]	Obligativ: <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza clinico-epidemiologică (<i>caseta 2</i>) • Datele obiective (<i>caseta 3</i>) • Examenul de laborator: <ul style="list-style-type: none"> ✓ teste generale, ✓ teste enzimaticе, ✓ testele metabolismului bilirubinei; ✓ teste de disproteinemie; ✓ investigații suplimentare; (<i>tabelul 4</i>) ✓ testele specifice (<i>caseta 4</i>) • Diagnosticul diferențial (<i>tabelul 6,7</i>) • Determinarea gradului de urgență <p>Algoritmul C.1.3.</p>
4. Tratamentul		
C.2.3.6.		
4.1. Continuarea tratamentul stărilor de urgență C.2.3.6.1.	Continuarea tratamentului stărilor de urgență va preveni consecințele grave	Obligativ (numai în stări de urgență): <ul style="list-style-type: none"> • Se continuă tratamentul inițiat la etapa prespitalicească
4.2. Tratamentul HVB acute conform severității maladiei C.2.3.6.	În toate cazurile este indicată spitalizarea. Tratamentul HVB acute se va efectua conform severității bolii [1,2,4,6,7,15,20,30,35,39]	Obligativ: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul nemedicamentos <ul style="list-style-type: none"> ✓ regim ✓ dieta ✓ consum excesiv de lichid • Tratament medicamentos <ul style="list-style-type: none"> ✓ terapie de detoxifiere ✓ preparate metabolice ✓ enzime ✓ preparate enterosorbente ✓ diuretice (<i>tabelul 8,9</i>) <p>Recomandat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratament medicamentos <ul style="list-style-type: none"> ✓ preparate antivirale ✓ antibiotice ✓ terapie simptomatică (<i>tabelul 8,9</i>)

		<i>Algoritmul C.1.3.</i>
5. Externarea C.2.3.7. C.2.3.8.	Externarea pacientului este recomandată după vindecarea clinică completă, ameliorarea sau normalizarea indicilor biochimici. [13,17,31,35]	Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluarea pronosticului HVB acute (<i>caseta 6,9</i>) • Externarea pacienților - conform criteriilor de externare (<i>caseta 7</i>)
5.1. Externarea cu referirea la nivelul primar pentru supraveghere		Extrasul din foaia de observație va conține obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Diagnosticul exact detaliat • Rezultatele investigațiilor efectuate • Recomandările explicite pentru pacient • Recomandările pentru medicul de familie și pentru infecționist

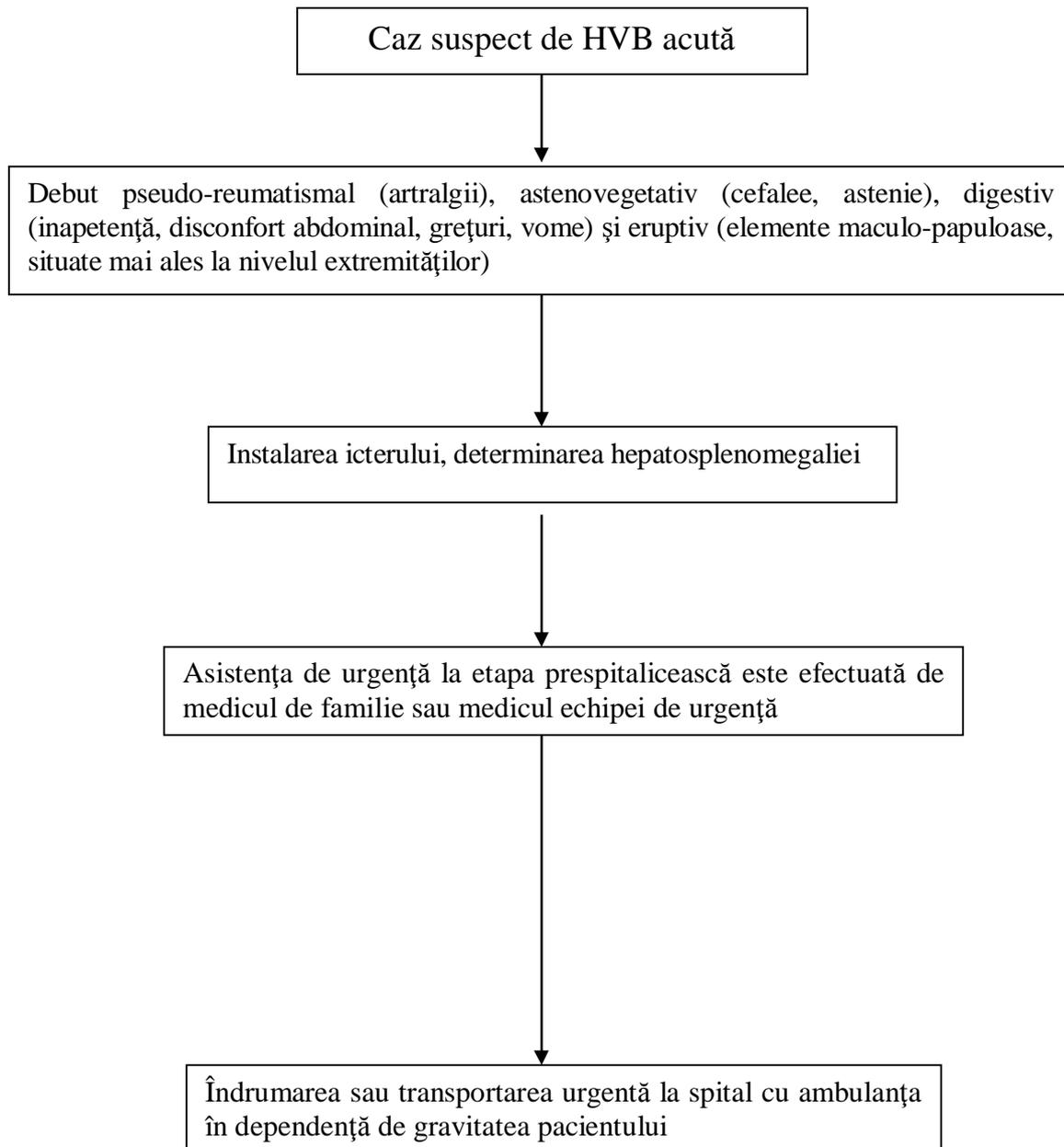
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritm de profilaxie a hepatitei virale B [5, 16, 17, 18, 32, 33]

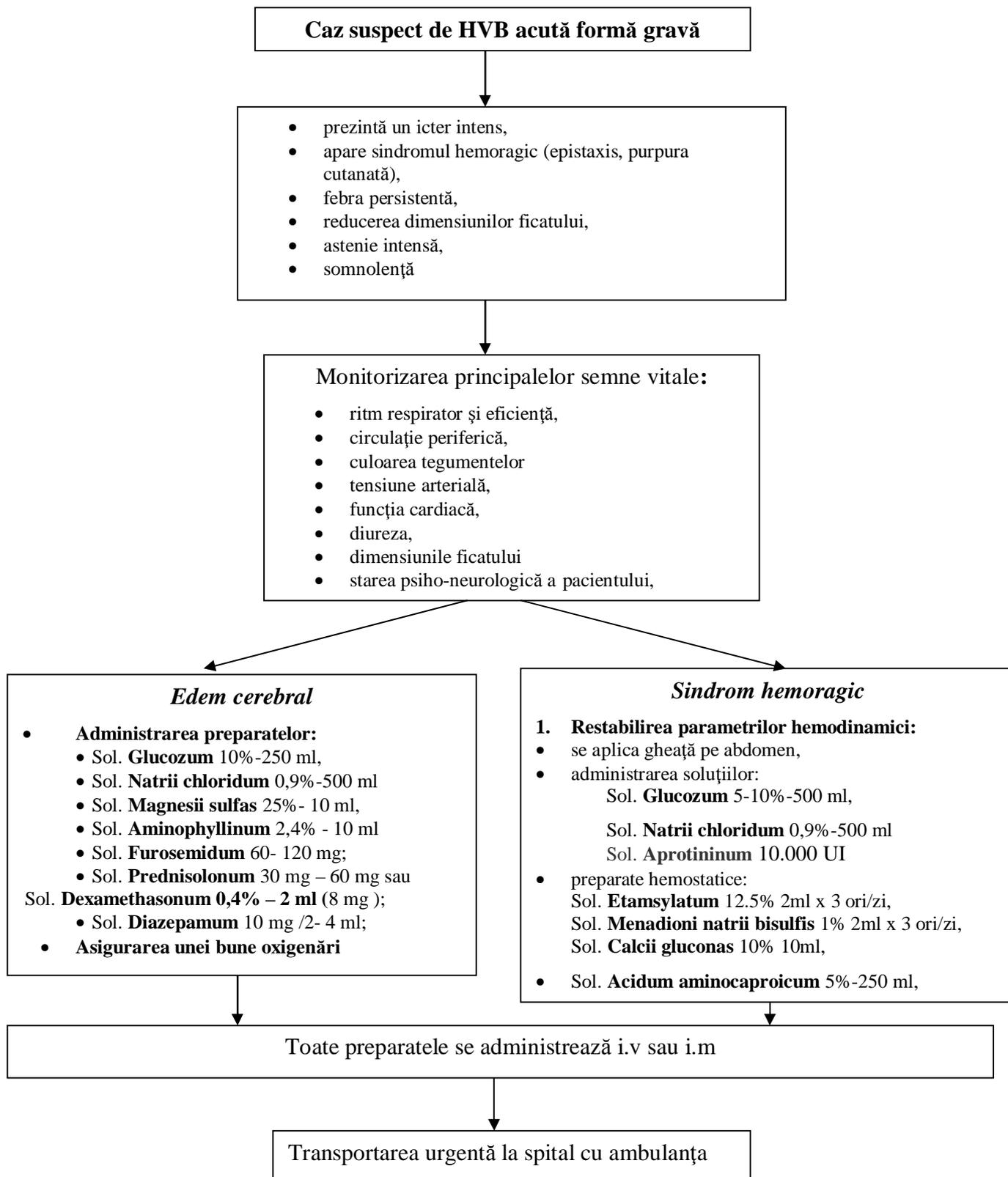


Recomandarea unui anumit tip de terapie este decizia medicului curant și este făcută individualizat, de la caz la caz, ținându-se cont de mai mulți factori.

C. 1.2. Algoritmul de conduită și asistența urgentă a pacientului cu HVB acută la etapa prespitalicească [17, 22, 32, 34, 35, 36]



C. 1.3. Algoritmul de conduită și asistența urgentă a pacientului cu HVB acută formă gravă la etapa prespitalicească [4, 19, 31,35 ,37, 40]



C. 2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea HVB acută

Tabelul 1. Clasificarea formelor clinice a HVB [3,5,9,10,11]

Forme clinice	Gravitatea	Evoluția	
		Durata bolii	Caracterul
<ul style="list-style-type: none">• Tipică• Atipice:<ul style="list-style-type: none">✓ Inaparentă✓ subclinică✓ frustă✓ anicterică✓ fulminantă	<ul style="list-style-type: none">• Ușor• Mediu• Sever	<ul style="list-style-type: none">• Acută (3 luni)• Trenantă (3-6 luni)• Cronică (mai mult de 6 luni de la debut)	<ul style="list-style-type: none">• Ciclică• Cu complicații și maladii intercurrente

C.2.2. Profilaxia HVB acută

C.2.2.1 Profilaxia specifică

Caseta 1. Indicații pentru vaccinarea contra HVB [25,26,27,28,29,32,33]

Imunoprofilaxia infecției VHB se poate face activ prin vaccinare sau pasiv prin administrare de imunoglobulină specifică.

Imunoprofilaxia activă se adresează:

- Nou-născuților;
- Tuturor copiilor și adolescenților care nu au fost vaccinați - 3 doze de 0,5 ml, la 0, 2, 6 luni, intramuscular.
- Subiecților aflați în grupe de risc crescut de infectare:
 1. Personalul medico-sanitar, medicii;
 2. Pacienții cronici din secțiile de hemodializă;
 3. Bolnavii cu hemofilie sau alte patologii, care frecvent suportă transfuzii ale derivatelor sanguine;
 4. Receptori de transplant înainte de transplant;
 5. Partenerii sexuali, contactații cu subiecți cu AgHBs și AgHBe pozitivi, depistați de curând;
 6. Indivizii cu parteneri sexuali multipli;
 7. Pacienții cu patologii sexual transmisibile, diagnosticate recent;
 8. Persoanele HIV infectate;
 9. Bolnavii suferinzi de boli cronice de ficat fără markerii VHB;
 10. Pacienții, care au suferit leziuni cu potențial infectant;
 11. Emigranții și călătorii din arii geografice cu endemicitate înaltă în infecția cu VHB-

Notă:

- ✓ De obicei se administrează 3 doze de 1 ml, administrate la 0, 1, 6 luni. În caz de imunizare de urgență - cu 3 doze la interval de o lună, cu rapel la 1 an
- ✓ Conform datelor recente imunitatea în urma vaccinării nu este de lungă durată și necesită revaccinare.
- ✓ Eficiența imunizării nu trebuie supravegheată la toată populația vaccinată ci numai la

persoane aparținând unor grupe speciale cum ar fi personalul medical sau pacienți imuno - deprimati.

- ✓ Imunoprofilaxia pasivă se folosește împreună cu cea activă, atunci când momentul infectării este recunoscut ca fiind recent, la copiii născuți din mame AgHBs + sau la cei care suferă transplant de ficat.

C.2.2.2. Profilaxia nespecifică – Măsuri antiepidemice în focar

Tabelul 2. Măsuri antiepidemice în focar [25,26,27,28,29,32,33]

<p><i>Măsurile profilactice implementate la nivel de instituții medico-sanitare includ:</i></p>	<ul style="list-style-type: none">• igiena mâinilor și utilizarea echipamentelor de protecție;• gestionarea și eliminarea în condiții de siguranță a deșeurilor medicale;• reducerea administrării produselor medicamentoase pe cale injectabilă;• implementarea metodelor neinvazive de diagnostic și tratament;• efectuarea manipulațiilor și intervențiilor medicale cu echipament de unică folosință;• sterilizarea garantată a instrumentarului și echipamentului medical în toate instituțiile medico-sanitare publice și instituțiile medico-sanitare indiferent de forma de proprietate din resursele de finanțare proprii;• acreditarea instituțiilor medicale doar cu condiția respectării regimului antiepidemic;• asigurarea personalului din instituțiile medico-sanitare, inclusiv private, cu trei seturi de echipament de protecție personală, conform specificului activității profesionale (halate, ochelari, măști, mănuși, papuci speciali etc.) din resursele financiare proprii;• depistarea activă și tratarea bolnavilor cu hepatite virale acute, cronice, trenante, ciroze hepatice virale și cancer hepatic primar;• supravegherea epidemiologică și medicală cu examenul de laborator al contacților din focarele cu bolnavi de hepatită virală acută și cronică B, ciroze hepatice virale și cancer hepatic primar;• examinarea de laborator la prezența markerilor virusurilor hepatitei virale B a personalului medical, femeilor de vârstă fertilă, gravidelor, persoanelor infectate cu HIV și altor contingente de risc;• asigurarea consilierii persoanele cu hepatită virală B cu privire la co-factorii care pot accelera progresia bolii (cum ar fi alcoolul, tabagismul), riscul și căile de transmitere ulterioară, și necesitatea supravegherii pe
---	--

	<p>termen lung;</p> <ul style="list-style-type: none"> instruirea personalului medical, privind respectarea precauțiilor standard în scopul reducerii riscului de contractare a hepatitei virale B.
<p><i>Măsuri profilactice pentru prevenirea transmiterii hepatitei virale B la persoanele utilizatoare de droguri injectabile (persoane UDI).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> informarea persoanelor UDI despre riscul de infectare cu hepatitele virale și măsurile de prevenire; asigurarea persoanelor care injectează droguri cu vaccinare rapidă contra hepatitei virale B; asigurarea și distribuirea acelor și seringilor sterile, pentru persoanele care își injectează droguri;
<p><i>Măsuri în prevenirea transmiterii HVB prin contacte sexuale:</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> informarea lucrătoarelor sexului comercial despre riscul de infectare cu hepatitele virale și măsurile de prevenire; promovarea utilizării corecte și coerente a prezervativului, mai ales în rândul persoanelor cunoscute ca AgHBs pozitive; trimiterea lucrătoarelor sexului comercial pentru imunizare contra HVB, în cazul absenței acesteia;
<p><i>Măsuri care cer implementarea în continuare întru asigurarea securității hemotransfuzionale și transplanturilor:</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> optimizarea securității hemotransfuzionale prin ajustarea algoritmului de testare a sângelui donat la markerii hepatitei virale B întru evidențierea persoanelor donatoare cu hepatită virală acută, trenantă, cronică și ocultă. Validarea unității de sânge/component recoltată și calificarea donatorului conform recomandărilor organizațiilor internaționale și directivelor europene din domeniu (OMS, CDC, ECDC- directivele Parlamentului European Consilii Europene din domeniu); testarea donatorilor de fluide biologice, de țesuturi și organe la prezența markerilor hepatitei virale B; utilizarea hemotransfuziilor pe principiul argumentării bazate pe dovezi;

C.2.3 Conduita pacientului cu HVB acută

C.2.3.1 Anamneza

Caseta 2. Recomandări pentru culegerea anamnezei [3,5,9,29,30,34,36]

Datele epidemiologice

- Contact cu persoane infectate cu virusul hepatic B;
- Cazuri de HVB în familia pacientului;
- Datele despre efectuarea imunizării active contra HVB;

- Situația epidemiologică în HVB în zona geografică;

Date clinice

- Debut treptat;
- Subfebrilitate;
- Cefalee pronunțată;
- Vome repetate;
- Artralгии;
- Eruptions cutanate;

în forme grave:

- Excitație psihomotorie;
- Labilitate emoțională;
- Tulburări de conștiință (obnubilare sau lipsa ei);
- Semne de edem cerebral;
- Convulsii;
- Sindrom hemoragic.

C.2.3.2 Manifestările clinice în HVB acută

Caseta 3. Datele obiective ale HVB acute [3,5,9,29,30,34,36]

- Icterul sclero-tegmentar;
- Hepatomegalia (ficatul este uniform mărit de volum, are consistență elastică, este ușor sensibil la palpare, suprafața este netedă, marginea inferioară este rotunjită și se poate palpa la 2 - 4 cm sub rebordul costal);
- Splenomegalia;
- Urina hipercromă;
- Scaune acolice.

C.2.3.2.1. Manifestările clinice ale stărilor urgente în HVB acută

Tabelul 3. Stadiile comei hepatice în HVB acută [3,5,9,29,30,34,36]

Stadiul comei	Simptomatologia neuropsihică	Alte semne și simptome	Modificările EEG
I Prodrom de comă	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Stare de agitație psihică cu dezorientare ușoară. ✓ Vorbire nedeslușită. ✓ Tulburări ale somnului (somnolență, insomnie nocturnă). ✓ Asterixis (flapping-tremor) = tremurări fine ale degetelor. ✓ Reflexe prezente. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Foetor hepaticus. ✓ Sindrom digestiv intens (anorexie și vărsături). ✓ Ficatul scade ca volum. ✓ Teste de coagulare prăbușite. 	Mai des lipsesc
II Precomă	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Stare de confuzie accentuată. ✓ Bizarerii psihice. ✓ Halucinații. ✓ Delir. ✓ Agitație neuropsihică, uneori extremă nebunia hepatică. Tremurături. ✓ Reflexe prezente. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Matitatea hepatică s-a redus notabil. ✓ Foetor hepaticus intens. 	Moderate
III Coma (excitabilă)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Comă instalată, cu somn profund, din care bolnavul poate fi trezit (răspunde la excitanți externi). ✓ Vorbire incoerentă. ✓ Tonus muscular crescut (rigiditate). ✓ Tulburări de reflexe. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ficatul mult redus ca volum (greu percutabil). ✓ Sindrom hemoragic posibil. 	Pronunțate
IV Coma profundă	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Comă profundă, din care bolnavul nu poate fi trezit. ✓ Inexcitabilitate completă. Fără mișcări active. ✓ Pierdere reflexelor și a controlului sfincterelor. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Ficatul mult redus ca volum (greu percutabil). ✓ Sindrom hemoragic posibil. ✓ Insuficiență renală. ✓ Hiperemie și tahicardie (terminale). 	Foarte pronunțate

C.2.3.3. Investigații paraclinice în HVB acută

Tabelul 4. Testele funcționale hepatice în diagnosticul HVB acută [3,5,9,29,30,34,36]

Testele	Investigațiile	Semnele sugestive pentru HVB acută
<i>Teste generale</i>	Analiza generală a sîngelui	<ul style="list-style-type: none"> • Leucopenie cu limfocitoză ușoară, monocitoză, apariția de cîteva celule plasmaticice și o ușoară eozinofilie, VSH este crescut. • În formele severe – leucocitoză cu neutrofilie pronunțată, anemie, trombocitopenie
<i>Teste enzimaticice</i>	ALT, AST, aldolaza	• Majorarea considerabilă indică creșterea patologică a permeabilității membranei hepatocitelor
	Indicele protrombinei	• Scăderea indicelui protrombinei reflectă insuficiența de sinteză a factorilor de coagulare
	B-lipoproteidele, Colesterolul; Fosfataza alcalină,	• Majorarea indică prezența colestazei
	Gamaglutamiltranspeptidaza	• Se va efectua pentru diferențierea cu hepatite de origine toxică, care se vor manifesta prin creșterea considerabilă a acestui test
<i>Testele metabolismului bilirubinei</i>	Bilirubina totală, conjugată și neconjugată	• Majorarea - în formele icterice
<i>Testele de disproteinemie:</i>	Proba cu timol;	• Creșterea oglindește o reacție mezenhimală inflamatorie
	Fracțiile proteice	• Scăderea albuminelor și creșterea considerabilă ale β - și γ globulinelor – în formele severe
<i>Investigații suplimentare</i>	USG organelor interne	• Mărirea în dimensiuni a ficatului și splinei

Notă: Aceste teste sunt nespecifice și nu caracterizează etiologia hepatitelor virale, însă prezintă importanță în diagnosticul primar și monitorizarea acestor afecțiuni, fiind folosite pentru punerea în evidență a modificărilor patologice ce se produc la nivelul celulelor hepatice.

Caseta 4. Testele specifice în diagnosticarea HVB acută [3,5,9,29,30,34,36]

Diagnosticul pozitiv de hepatită virală, suspectate în baza datelor clinice și epidemiologice se precizează numai cu ajutorul testelor specifice de laborator:

- Directe:
 - ✓ determinarea ADN virusului B (reacția de polimerizare în lanț - PCR);
- Îndirecte:
 - ✓ prezența Antigenilor în organism: AgHBs, AgHBe (AgHBc poate fi identificat numai în biopsatul ficatului)
 - ✓ determinarea anticorpilor (anti HBc IgM și IgG, anti HBe, anti HBs) formați în procesul răspunsului imun al organismului la pătrunderea agentului infecțios prin metoda imunofermenativă (ELISA).

Notă: Actualmente nu există nici o metodă de diagnostic de laborator care ar permite stabilirea unui rezultat cert de 100% privind prezența agentului cauzal. De aceea în multe cazuri, este necesar de a se efectua 2 sau mai multe metode de diagnosticare, deseori se impune efectuarea repetată a investigațiilor de laborator.

Tabelul 5. Monitorizarea pacienților cu HVB acută formă gravă, pe parcursul tratamentului de spital [3,5,9,29,30,34,36]

Monitorizarea clinică	Monitorizarea paraclinică
<ul style="list-style-type: none">• Examen clinic general fiecare 2-3 ore cu înregistrarea de:<ul style="list-style-type: none">✓ temperatură,✓ puls,✓ tensiune arterială,✓ frecvența și caracterul respirației✓ culoarea sclerelor și tegumentelor,✓ tulburări digestive,✓ culoare și cantități ale urinei,✓ apariția edemelor,✓ modificări de comportament✓ prezența și intensitatea sindromului hemoragic	<ul style="list-style-type: none">✓ Indice al protrombinei,✓ β lipoproteidele,✓ fibrinogen,✓ timp de coagulare,✓ hemoleucograma,✓ grup de sânge,✓ Rh-factor,✓ ALAT, ASAT serice,✓ probe de disproteinemie,✓ bilirubină totală serică și fracțiile ei,✓ uree,✓ creatinină,✓ glucoză,✓ ionograma (K, Na, Cl, Ca) a sîngelui,✓ echilibrul acido-bazic✓ electrocardiogramă,✓ electroencefalografia

C.2.3.4. Diagnosticul diferențial

Tabelul 6. Diagnosticul diferențial al HVB acută cu hepatite virale acute de altă etiologie [3,5,9,29,30,34,36]

Semne și sindroame	HVB	HVA	HVC	HVD
Etiologie	virusul hepatitei B, tip ADN, din familia Hepadnaviridae	virusul hepatitei A, tip ARN, din familia Picornaviridae	virusul hepatitei C, tip ARN, din familia Flaviviridae	virusul hepatitei D, tip ARN, al cărui înveliș este reprezentat de AgHBs, care îi asigură protecția externă
Sursa de infecție	omul bolnav	omul bolnav	omul bolnav	omul bolnav
Mecanismul de transmitere	transmisibil	fecalo-oral	transmisibil	transmisibil
Căile de infectare	<ul style="list-style-type: none"> ✓ manopere parenterale prin transfuzii sangvine și utilizarea seringilor; ✓ prin transplant de organe ✓ prin contact sexual hetero- sau homo-sexual ✓ perinatală ✓ prin contact habitual restrâns 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ alimentară ✓ hidrică ✓ habituală (contact direct și indirect) ✓ prin sânge, excepțional, doar în perioada de viremie 	<p>căile de transmitere sunt aceleași ca la HVB cu anumite particularități:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ un procent mai ridicat de transmitere prin transplant de organe; ✓ risc mai mic de transmitere pe cale verticală și sexuală. 	<p>căile de transmitere sunt aceleași ca la HVB.</p>
Sezonalitatea maladiei	nu este caracteristică	se grefează croșete epidemice, mai ales în sezonul de toamnă-iarnă cu o periodicitate la 5-6 ani	nu este caracteristică	nu este caracteristică

Semne și sindroame	HVB	HVA	HVC	HVD
Vîrsta	toate grupele de vîrstă, dar frecvența cazurilor este mai mare la adulți	morbiditatea predomină la grupul de vîrstă 1-14 ani	frecvența cazurilor este mai mare la adulți	frecvența cazurilor este mai mare la adulți
Perioada de incubație (zile)	60 – 180	7- 50	50 -180	45-140
Perioada prodromală (preicterică)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ se instalează mai insidios decît în cazul hepatitei virale A ✓ durează aproximativ 2-3 săptămîni 	durează 1-10 zile este caracteristic sindromul dispeptic (mai frecvent și astenovegetativ	<ul style="list-style-type: none"> ✓ majoritatea cazurilor rămîn inaparente. ✓ cazurile simptomatice prezintă debut gradat, elementele clinice fiind discrete. 	se remarcă prin severitatea manifestărilor clinice
Tipul de debut caracteristic	<ul style="list-style-type: none"> ✓ frecvent pseudoreumatismal sau cu erupții cutanate asociate sindromului dispeptic și/sau astenic 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ acut ✓ este dominat de manifestări generale de tip infecțios (începe cu un sindrom sistemic de tipul gripei: febră, dureri de cap, dureri, oboseală) și tulburări digestive 	treptat	<ul style="list-style-type: none"> ✓ acut. ✓ sunt caracteristice sindroamele astenovegetativ, artralgic, dispeptic
Febra	subfebrilitate	38-39°C	subfebrilitate	38-39°C
Exantemul	urticarii	absent	posibil	posibil hemoragic

Semne și sindroame	HVB	HVA	HVC	HVD
Perioada de stare (icterică)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ lipsa ameliorării stării generale odată cu apariția icterului. ✓ creșterea și cedarea treptată a intensității icterului timp de aproximativ 4-6 săptămâni ✓ este posibilă apariția manifestărilor extrahepatice: acrodermatita, fenomene clinice asemănătoare bolii serului, artrite, crioglobulinemie, vasculita, poliarterita nodoasă, glomerulonefrita, anemie aplastică 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ în majoritatea cazurilor simptomatologia se remite, bolnavii redevin apetenți, fără acuze subiective ✓ este adesea însoțită de icter (50 până la 80% de cazuri la adulți) ✓ durata icterului este de 2-4 săptămâni (fiind mai prelungită la adulți) ✓ evoluția este mai ușoară la copil, posibil ondulantă la adult (la care pot apărea și formele colestatice și foarte rar, forme fulminante) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ sunt prezente sindromul astenic și minime manifestări dispeptice ✓ mai puțin de 25% din cazuri evoluează cu icter ✓ cel mai frecvent, evoluția este ondulantă, cu repetate recăderi, spre cronicizare rapidă ✓ frecvent, datorită unor mecanisme autoimune, apar manifestări extrahepatice: vasculita, crioglobulinemie, sialadenita, xerostomie, porfirie, tiroidita, glomerulonefrita, limfoame 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ în mod obișnuit sunt prezente două pusee de simptome clinice, cărora le corespund două episoade de citoliză crescută, separate de un interval de 2-3 săptămâni ✓ riscul crescut în co-infecție este dat de posibilitatea instalării formelor fulminante și de rata de cronicizare mai crescută
Ficatul	<ul style="list-style-type: none"> ✓ uniform mărit în volum ✓ consistență elastică ✓ ușor sensibil la palpare ✓ suprafața este netedă ✓ marginea inferioară este rotunjită și se poate palpa la 2-4 cm sub rebordul costal 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ hepatomegalia persistă pe toată perioada de stare, corelează cu gravitatea bolii și se remite lent în convalescență ✓ ficatul ajungând la dimensiuni normale la 4 – 6 luni de la debutul bolii 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ obiectiv se constată hepatosplenomegalie persistentă și de mici dimensiuni 	ficatul de dimensiuni mici, dureros la palpare, care pledează o insuficiență hepatică acută
Sindromul hemoragic	este posibil	absent	absent	frecvent

Semne și sindroame	HVB	HVA	HVC	HVD
Perioada de convalescență	<ul style="list-style-type: none"> ✓ îndelungată în hepatita virală B decât în hepatita virală A, ✓ ficatul revenind la histologie și funcție metabolică normală în aproximativ 6-8 luni de zile 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ durează 2-3 luni după boala acută, timp în care simptomatologia clinică dispare complet, înainte de vindecarea biochimică și cea histologică a ficatului. 	de durată	de durată
Perioada de convalescență	<ul style="list-style-type: none"> ✓ precoce sau tardiv, pot să apară recăderi prin reactivizarea procesului hepatic 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ recidiva se întâlnește în 7% până la 10% cazuri, și forme colestatice prelungite se produc în mai puțin de 5% din cazuri 	caracteristică este tendința evolutivă către persistența infecției și cronicizare	<p>În caz de coinfecție se manifestă ca o hepatită severă cu potențial letal.</p> <p>În suprainfecție se decompensează evoluția anterioară a pacientului, cu semne de insuficiență acută</p>
Gravitatea bolii	predomină forme medii și grave	predomină forme ușoare	predomină forme medii	predomină forme grave
Receptivitate	generală	generală	generală	generală
Imunitate	<ul style="list-style-type: none"> ✓ durabilă 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ durabilă ✓ peste 80% din persoane după 30 de ani au anticorpi către virusul A 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ relativ urabilă 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ relativ durabilă

Semne și sindroame	HVB	HVA	HVC	HVD
Evoluția	evoluează autolimitat în circa 70-75% din cazuri	<ul style="list-style-type: none"> ✓ este adesea asimptomatică la copii, fiind mai gravă la adulți ✓ evoluează, în marea majoritatea cazurilor, ca o infecție virală autolimitată, cu vindecare completă, clinică și biologică și cu câștigarea unei imunități specifice pentru toată viața 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ cu evoluție manifestă clinică rară, cele mai multe infecții fiind inaparente (95%) și cu o tendință crescută de evoluție spre cronicizare sau cancer hepatic ✓ extrem de rar, când exista coinfecție cu alți viruși hepatici (ex. VHB+VHC etc.) poate evolua fulminant 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ în funcție de modul de infecție, exista două variante de evoluție a HVD: <ul style="list-style-type: none"> ▪ coinfecția VHB+VHD este, in general urmată, de vindecare; ▪ suprainfecția cu VHD la purtători de AgHBs sau bolnavi cu hepatită cronică B, determină uneori (10-20% din cazuri) forme severe (fulminante), 50% din cazuri evoluând spre cronicizare și spre ciroză
Testul biochimic	<ul style="list-style-type: none"> ✓ creștere exprimată a transaminazelor, cu menținere în platou o perioadă mai îndelungată, scădere mai lentă, posibila evoluție ondulantă; ✓ valori normale ale testului timol, fără modificări ale proteinogramei 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ creșterea precoce a transaminazelor; ✓ testul timol cu valori crescute in dinamica; ✓ bilirubinemie totală și directă 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ transaminazele prezintă creșteri mai mici decât in hepatita A sau B, cu fluctuații bi-sau multifazice 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ modificări biochimice cu evoluție ondulatorie

Semne și sindroame	HVB	HVA	HVC	HVD
Markerii virali și serologici utilizați în diagnosticul infecției	<ul style="list-style-type: none"> ✓ antigenul HBs (AgHBs), ✓ antigenul HBe (AgHBe), ✓ anticorpul HBs (AcHBs), ✓ anticopii HBe (AcHBe), ✓ anticorpul HBc(AcHBc) ✓ antigenul HBc nu poate fi identificat în ser, existând doar în hepatocite. ✓ ADN virusului B prin reacția de polimerizare în lanț 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ evidențierea, în primele 5-7 zile de boală, a prezenței virusului în scaun ✓ determinarea anticorpilor VHA de tip IgM ce confirmă forma acută de HVA: IgM apar precoce la 4-6 săptăm. de la debutul bolii și persistă 3-12 luni; ✓ determinarea anticorpilor VHA de tip IgG, ce confirmă trecerea prin infecție: IgG persistă toată viața. ✓ determinarea ARN viral prin PCR 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ anticorpul VHC - prezența lor nu certifică decât existența infecției fără să se poată face diferența între infecția acută și cronică ✓ determinarea sarcinii virale, prin tehnica PCR, este singura care diferențiază cazul vindecat (ARN-VHC nedetectabil) de cel cu evoluție spre cronicizare (ARN-VHC detectabil) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ anticorpul IgM-anti HVD sunt markeri serologici de infecția acută ✓ în coinfecție se identifică AcVHD de tip IgM concomitent cu markerii de fază acută ai HVB (AcHBc tip IgM, AgHBs, AgHBe): dacă evoluția este favorabilă se identifică AcVHD tip IgG, și AcHBs. ✓ în suprainfecție se identifică AcVHD de tip IgM concomitent cu markerii de evoluție cronică a infecției cu VHB (AcHBc tip IgG, AgHBs, AgHBe/AcHBe și încărcătura virală pentru VHB). ✓ ARN-VHD

Semne și sindroame	HVB	HVA	HVC	HVD
Prognosticul	<ul style="list-style-type: none"> ✓ prognosticul este variabil, în funcție de forma clinică, de posibile asocieri virale (VHB + VHD), de apariția sau nu a seroconversiei. ✓ hepatita acută virală B poate evolua în 6-10% cazuri spre cronicizare, ciroză, hepatocarcinom. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ se vindecă în 90% din cazuri, regenerarea hepatică se face fără sechele în 8-12 săptămâni 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ în majoritatea cazurilor (>75%) prognosticul este rezervat datorită evoluției pe termen lung (spre hepatită cronică, ciroză, hepatocarcinom) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ mai mult de > 70% din cazuri se cronicizează, de obicei în superinfecție, mai rar - în coinfecție.

Tabelul 7. Diagnosticul diferențial al HVB acute cu alte infecții

Semne și sindroame	HVB	Leptospiroza	Mononucleoza infecțioasă	Infecția enterovirală
Etiologie	<ul style="list-style-type: none"> ✓ virusul hepatitei B, tip ADN, din familia Hepadnaviridae 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ genul Leptospira, familia Spirochetaceae, Leptospira interrogans cu mai multe serogrupuri și serotipuri 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ virusul Ebstein-Barr, din familia Herpesviridae 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ virusul Coxsackie A (23 serotipuri), B (6 serotipuri) și ECHO (30 serotipuri) din familia Picomaviridae

Semne și sindroame	HVB	Leptospiroza	Mononucleoza infecțioasă	Infecția enterovirală
Sursa de infecție	<ul style="list-style-type: none"> ✓ omul bolnav ✓ virusul se găsește în toate secrețiile și produsele organismului, existând cert, în doze infectante, în sânge, salivă, spermă. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ diferite rozatoare (șoarecii de câmp, sobolanii etc.), bovine și porcine 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ omul bolnav cu formă tipică sau atipică ale acestei maladii 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ omul care poate fi bolnav, infectat înapărent (50-80% din cazuri) sau purtător sănătos. Enterovirusurile se găsesc în secrețiile tractului respirator superior în primele 3 săptămâni de la primoinfecție și sunt eliminate prin scaun încă 8 săptămâni
Mecanismul de transmitere	transmisiv	de contact	aerogen	fecalo-oral
Căile de infectare	<ul style="list-style-type: none"> ✓ manopere parenterale prin transfuzii sangvine prin utilizarea seringilor; ✓ prin contact sexual hetero- sau homosexual ✓ perinatală ✓ prin contact habitual restrâns 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ contact cu urina sau organele animalelor bolnave sau infectate, cu solul sau apa contaminată, leptospirele pătrund prin tegumente lezate sau prin mucoase intacte ✓ pe cale digestivă, prin alimente sau apă contaminată; ✓ transplacentar, rar. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ aeriană, prin picături ✓ direct, prin sărut ✓ prin obiecte recent contaminate cu secreții ✓ prin transfuzii (rar). 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ alimentar ✓ hidric ✓ contact direct și indirect ✓ aerogen ✓ transplacentar

Semne și sindroame	HVB	Leptospiroza	Mononucleoza infecțioasă	Infecția enterovirală
Sezonalitatea maladiei	nu este caracteristică	<ul style="list-style-type: none"> ✓ se grefează epidemii de amploare redusă, mai ales în sezonul de vară - toamnă și în mediul rural ✓ boala are și un caracter profesional, apărând mai ales la cei care lucrează cu animalele, sau în mediu mlăștinos 	nu este caracteristică	<ul style="list-style-type: none"> ✓ este caracteristică activizarea infecției în perioada de vară-toamnă ✓ în zonele temperate, vara apar frecvent epidemii enterovirale, iar în cele tropicale infecțiile apar în tot cursul anului.
Vârsta	frecvența cazurilor este mai mare la adulți	toate grupele de vîrsta, mai frecvent anumite grupe profesionale	boala apărînd mai frecvent la adolescenți și adulții tineri	apare mai frecvent la copii, dar și la adulți.
Perioada de incubație (zile)	60 - 180	2 - 20	15 - 50	2 - 10
Perioada prodromală (preicterică)	se instalează mai insidios decît în cazul hepatitei virale A, și durează aproximativ 2-3 săptămîni	cu manifestări nespecifice de tip pseudogripal. Această primă fază, care durează 4-7 zile este numită septicemică, datorită prezenței leptospirelor în sînge, LCR și diverse țesuturi	Îi este caractabloul unei angine febrile	variabilitatea clinică este trăsătura principală a infecțiilor enterovirale
Tipul de debut caracteristic	este insidios, frecvent el este pseudoreumatismal sau cu erupții cutanate asociate sindromului dispeptic și/sau astenic	este brusc (bolnavii indicînd ziua îmbolnavirii, dar și ora) cu frison, febră, cefalee, dureri în regiunea lombară, mialgii gastrocnemice, occipitale, cervicale, spinale și abdominale	este brusc sau gradat, cu cefalee, febră, frison, anorexie, astenie. În forma completă sunt prezente angina și adenopatia.	acut cu febră, frison, mialgii, dureri abdominale, semne catarale

Semne și sindroame	HVB	Leptospiroza	Mononucleoza infecțioasă	Infecția enterovirală
Febra	subfebrilitate	38-40°C	febră 39-40°C care persistă pînă la 7-21 zile, mai scăzută la copii, mai înaltă și mai prelungită la adolescenți	38-40°C
Aspectul pacientului	fără particularități	fața tumefiată, congestionată, sclerele injectate, conjunctivele hiperemiate	fața tumefiată, nasul infundat, respirația dificilă	fața tumefiată, congestionată, sclerele injectate, conjunctivele hiperemiate
Exantemul	urticarii	erupții maculopapuloasă cu apariție la a 3-6-a zi de boală, cu localizare pe membrele superioare și inferioare, torace, spate, suprafețele laterale ale abdomenului. În formele grave pot avea caracter hemoragic	erupții asemănătoare cu cele din rujeolă, rubeolă sau scarlatină	erupții maculo-papuloase pe toată suprafața corpului

Semne și sindroame	HVB	Leptospiroza	Mononucleoza infecțioasă	Infecția enterovirală
Perioada de stare (icterică)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ este în general mai lungă decât în infecția cu VHA și durează în medie 4-6 săptămâni. ✓ este posibilă apariția manifestărilor extrahepatice: acrodermatita, fenomene clinice asemănătoare bolii serului, artrite, crioglobulinemie, vasculita, poliarterita nodoasă, glomerulonefrita, anemie aplastică. 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ febră, cefalee, mialgii, ✓ congestie conjunctivală, fotofobie, facies congestionat, ✓ erupții cutanate de tip rujeoliform, ✓ manifestări pulmonare și cardiace. În această etapă se poate confunda leptospiroza cu o viroză. ✓ tulburări digestive (anorexie, greață, vărsături), însoțite sau nu de icter, ✓ se poate asocia sindromul de iritație meningiană, ✓ și afectarea renală cu oligurie, albuminurie, cilindrurie 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ angina, prezentă în 80 % din cazuri, ✓ adenopatia, ✓ splenomegalia, ✓ hepatomegalia, ✓ edemul palpebral, ✓ afectarea pulmonară, ✓ afectarea cardiacă, ✓ afectarea renală 	<p>Infecțiile cu ECHO virusuri determina simptome variate avînd ca expresie clinică:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ herpangina ✓ rinofaringita ✓ conjunctivită acută hemoragică ✓ stomatită veziculoasă ✓ boli ale aparatului respirator ✓ mialgia epidemică ✓ miocardita ✓ pericardita ✓ meningita acută seroasă ✓ nevrite ✓ boală paralytică ✓ boli febrile cu exantem ✓ boli febrile nediferențiate ✓ boală diareică acută ✓ nefrita acută ✓ pancreatita acută ✓ hepatita virală ✓ sindromul de astenie postvirală

Semne și sindroame	HVB	Leptospiroza	Mononucleoza infecțioasă	Infecția enterovirală
Afectarea sistemului nervos central	în cazuri grave edem cerebral	se manifestă prin cefalee puternică și persistentă, insomnie, vertij, adinamie, stare confuzională, delir, obnubilare și tulburări de conștiință, semne meningiene pozitive. Testul de laborator confirmă diagnosticul de meningită seroasă	rareori meningoencefalită	meningită seroasă, ce se manifestă prin cefalee pronunțată și apariția semnelor meningiene la a 2-3 zi de boală. Este posibilă dezvoltarea encefalitei cu convulsii, nistagm, dizartrie, disfagie, dereglări psihice, accese epileptiforme
Afectarea sistemului cardiovascular	✓ bradicardie, ✓ TA ușor scăzută	miocardită acută și uneori insuficiență cardiacă acută în formele severe	tahicardie, atenuarea zgomotelor cardiace, uneori suflu sistolic	febră, tahicardie, zgomote cardiace asurzite, palpitații, mărirea în dimensiuni a cordului, cianoză, colaps și moarte rapidă
Afectarea aparatului respirator	lipsește	pneumonie, edem pulmonar hemoragic, insuficiența respiratorie acută	angină catarală, foliculară, lacunară sau necrotică	herpangină cu dureri în gât la glutiție, hiperemia faringelui cu prezența pe mucoase a papulelor și veziculelor, care se ulcerează rapid, apărând ulcerații superficiale. Limba are un aspect sabural. Ulcerațiile se vindecă în 2-5 zile concomitent cu scăderea febrei.
Afectarea renală	absentă	dureri în regiunea lombară, oligurie și anurie, posibil insuficiență renală acută.	absentă	nu este caracteristică

Semne și sindroame	HVB	Leptospiroza	Mononucleoza infecțioasă	Infecția enterovirală
Limfo-adenopatia	nu este caracteristică	uneori	este caracteristică afectarea nodulilor limfatici posteriori și occipitali, prin mărire și prezența durerii. Persistă câteva săptămâni.	cervicală, rar generalizată
Icterul	cu apariție de obicei în ziua a 5-7a a bolii, menținându-se la același nivel câteva săptămâni, după care treptat scade. Icterul corelează cu gravitatea bolii.	apare în a 2-4-a zi de boală, la o serie de bolnavi (12-20%) intensitatea și durata caruia poate varia. Persistă câteva săptămâni.	prezent în unele cazuri.	uneori
Hepatomegalia	ficatul este uniform mărit în volum, are consistență elastică, este ușor sensibil la palpare, suprafața este netedă, marginea inferioară este rotunjită și se poate palpa la 2-4 cm sub rebordul costal	moderată	moderată, sensibilă, elastică	uneori
Splenomegalia	prezentă în 30-50% din cazuri	nu este caracteristică	prezentă în 70-80 % din cazuri.	uneori

Semne și sindroame	HVB	Leptospiroza	Mononucleoza infecțioasă	Infecția enterovirală
Sindromul hemoragic	Este posibil	În cazurile grave apar erupții cutanate peteșiale, hemoragii subconjunctivale, echimoze extinse la nivelul injectării, epistaxis, hemoragii gingivale; sînt posibile hemoragii gastrice, intestinale, metroragii, hemoptizii, hemoragii cerebrale, miocardice și în alte organe.	absent	nu e caracteristic
Perioada de convalescență	Ficatul revine la histologie și funcție metabolică normală în aproximativ 6-8 luni de zile	durata evoluției poate fi de 2-3 săptămîni, cu vindecare spontană fără sechele.	evoluția este variabilă în timp. După 10-14 zile de la debut febra scade, celelalte semne se atenuază	În majoritatea cazurilor însănătoșire, în formele cu meningoencefalită pronostic rezervat
În convalescență	precoce sau tardiv, pot să apară recăderi prin reacutizarea procesului hepatic.	poate avea evoluție ondulatorie	se caracterizează printr-o evoluție benignă autolimitată, dar în unele cazuri este posibilă persistența virusului pe o durată nelimitată	diminuarea și dispariția semnelor clinice timp de 7-14 zile
Evoluția	evoluție de regulă benignă	evoluția clinică este bifazică, cuprinzînd o fază septicemică și o fază organică, separate printr-o perioadă de 1-3 zile de ameliorare. Formele grave pot duce spre insuficiență hepato-renală și sindrom hemoragipar	cele mai multe infecții sunt inaparente. Febra scade în 2-3 săptămîni, concomitent cu remisia anginei și ameliorarea stării generale. Persistă adenopatia și modificările hematologice. În 1-2 % din cazuri, evoluția se poate face cu recăderi.	majoritatea infecțiilor cu enterovirusuri sunt asimptomatice. Spectrul clinic variază, de la infecții inaparente pînă la boli foarte grave, amenințătoare de viață.

Semne și sindroame	HVB	Leptospiroza	Mononucleoza infecțioasă	Infecția enterovirală
Receptivitate	generală	generală	generală	generală
Imunitate	postinfecție - durabilă; postvaccinare - 10 ani.	specifică de serotip	virusul poate persista în stare de latență producând sindroame limfoproliferative	Imunitatea după infecție este durabilă și tipospecifică.
Analiza generală a sîngelui	<ul style="list-style-type: none"> ✓ leucopenie, ✓ limfocitoză, ✓ VSH - norma 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ leucocitoză, ✓ neutrofiloză, ✓ devierea formulei leucocitare spre stînga, ✓ VSH mult crescut ✓ anemie progresivă și trombocitopenie (în sindromul hemoragic), 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ leucocitoză ($10-20 \times 10^9/l$ în a doua și a treia săptămîină de boală); ocazional numărul leucocitelor poate fi $>50 \times 10^9/l$ ceea ce sugerează o reacție leucemoidă, ✓ limfocitoză absolută $>50\%$, ✓ neutropenia relativă și apariția în periferie a celulelor "albastre" (limfocite T reactive), pot fi prezente în fazele timpurii ale bolii. 	leucocitoză în primele zile de boală, care se schimbă cu leucopenia
Analiza generală a urinei	norma	sediment urinar patologic: <ul style="list-style-type: none"> ✓ proteinurie moderată ✓ apar hematii proaspete și umbre eritrocitare, ✓ leucocite, ✓ cilindri hialinici ✓ și celule de epiteliu renal. 	norma	norma
Alte schimbări de laborator	în cazuri cu insuficiență hepatică acută – leucocitoză, neutrofiloză, devierea formulei leucocitare în stînga, VSH accelerată.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ azotemie, ✓ modificări ale lichidului cefalorahidian 	fără particularități	<ul style="list-style-type: none"> ✓ citoză moderată cu predominarea limfocitelor în lichidul cefalo-rahidian

Semne și sindroame	HVB	Leptospiroza	Mononucleoza infecțioasă	Infecția enterovirală
Testul biochimic	<ul style="list-style-type: none"> ✓ creștere exprimată a transaminazelor, cu menținere în platou o perioadă mai îndelungată, scădere mai lentă, posibilă evoluție ondulantă; ✓ valori normale ale testului timol, fără modificări ale proteinogramei. 	valori extreme de bilirubină conjugată, valorile ALAT fiind normale sau discret crescute	creștere exprimată a transaminazelor, bilirubinei și a probei cu timol în cazul afectării hepatice	creștere exprimată a transaminazelor, bilirubinei și a probei cu timol în cazul afectării hepatice
Markerii virali și serologici utilizați în diagnosticul infecției	<ul style="list-style-type: none"> ✓ antigenul HBs (AgHBs), ✓ antigenul HBe (AgHBe), ✓ anticorpii către AgHBs (anti - HBs), ✓ anticorpi către AgHBe (anti-HBe), ✓ anticorpii către AgHBc (anti-HBc) ✓ antigenul HBc nu poate fi identificat în ser, existând doar în hepatocite. <p>ADN virusului B prin PCR</p>	<p>În a doua săptămână de boală se cercetează leptospirele în urină și se pun în evidență anticorpii specifici</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Determinarea anticorpilor IgM specifici ✓ Tehnica de microaglutinare și liză a leptospirelor la a 7 -a zi de boală cu creștere la a 2-4-a săptămână de la debut ✓ Reacția hemaglutinare indirectă – titrul 1/80 la a 9-13-a zi de boală ✓ Reacția de fixare a complementului - titrul 1/10 la a 2-3 zi de boală 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Testul Paul-Bunell (reacție de hemaglutinare) cu decelarea anticorpilor față de virusul Epstein-Barr (se face diferențiat în funcție de durata bolii); ✓ determinarea anticorpilor IgM către virusul Epstein-Barr; ✓ ADN virus Epstein-Barr 	Diagnosticul de certitudine se stabilește prin izolarea enterovirusurilor în secrețiile nazofaringiene, materii fecale, lichidului cefalo-rahidian sau țesut nervos. La aceste metode se adaugă altele mai moderne: teste serologice (reacția de fixare a complementului, testul de neutralizare, ELISA), precum și PCR pentru enterovirusuri din sânge sau lichidului cefalo-rahidian (cu valoare diagnostică, rezultatul fiind obținut în 1-2 zile, dar care permite și genotipare pentru investigații epidemiologice).

Semne și sindroame	HVB	Leptospiroza	Mononucleoza infecțioasă	Infecția enterovirală
Prognosticul	prognosticul este variabil, în funcție de forma clinica, de posibile asocieri virale (VHB + VHD), de apariția sau nu a seroconversiei. Hepatita acuta virala B poate evolua spre cronicizare, ciroză, hepatocarcinom.	este caracterizată printr-o evoluție autolimitată de obicei benignă, dar cu posibilități de afectare severă a unor sisteme și organe cu risc letal	virusul poate persista în stare de latență în organismul uman, producând sindroame limfoproliferative.	frecvent favorabil. Prognosticul encefalitelor cu enterovirusuri nonpolio este în general favorabil, fiind însă mai sever la sugari, imunodeprimați și gravide, la care mortalitatea poate ajunge până la 25-30%.

C.2.3.5.Criterii de spitalizare

Caseta 5. Criterii de spitalizare pentru pacienții cu HVB acută [3,5,9,10,13,17,31]

Spitalizarea este obligatorie pentru toți pacienții, atât din rațiuni epidemiologice, în vederea izolării principalului rezervor de virus și în felul acesta a limitării răspândirii bolii, cât și din rațiuni clinice – pentru supravegherea formelor severe și preîntâmpinarea agravării, întrucât nu avem nici un criteriu pentru a face prognosticul de la începutul maladiei.

C.2.3.6. Tratamentul pacienților cu HVB acută

Tabelul 8. Tratamentul pacienților cu HVB acută [21,23,30,31,36,37,39,41]

<i>Tratament nemedicamentos</i>	<i>Forma ușoară</i>	<i>Forma medie</i>	<i>Forma gravă</i>
Regimul zilei	Repaus relativ	Repaus la pat 5-7 zile, apoi relativ liber	Repaus la pat 1,5-2 săptămâni, apoi parțial liber
Regim dietetic	Masa 5a, 5 (inițial este administrată o dietă restrictivă, de cruțare, săracă în lipide și proteine, bogată în glucide)		
Terapia de detoxifiere	Apă minerală plată, ceaiuri, compoturi, sucuri de fructe în volum de 2-3 litri pe zi		
<i>Tratament medicamentos</i>	<i>Forma ușoară</i>	<i>Forma medie</i>	<i>Forma gravă</i>
Ameliorarea proceselor metabolice în hepatocite	Comp. Inozină 0,4 x 3 ori/zi	Sol. Inozinum 2% 10ml/zi i/v Sol. Acidum ascorbicum 10% 5ml/zi	
Ameliorarea procesului de digestie		Comp. Pancreatinum 10 000 UA, 1-2 comprimate, de 3 ori pe zi, în timpul mesei; Pancreatinum 25 000 UA, 1 comprimat, de 3 ori pe zi, în timpul mesei, per os. Comp. Festal 2dr x 3 ori/zi	
Antipiretice			Comp. Paracetamol (500mg), per os la febra de peste 38°C
<i>Tratament medicamentos</i>	<i>Forma ușoară</i>	<i>Forma medie</i>	<i>Forma gravă</i>
Terapie de dezintoxicare, corectarea dezechilibrului acido-	Nu este indicată	Se administrează: Sol. Glucozum 5-10% -500 ml,	Se administrează: Sol. Glucozum 5-10%-500 ml,

bazic și menținerea balanței energetice. (volumul total de perfuzie 1-2 l/zi - în concordanță cu diureza)		Sol.Natrii chloridum 0,9%-500 ml, Sol. Ringer lactat-500 ml (Natrii chloridum+Kalii chloridum+ Calcii chloridum) Sol. Trisol-500 ml, Sol. Acesol-500 ml (Natrii acetat+Natrii chloridum+Kalii chloridum) Sol. Closol-500 ml, Sol. Cuartasodiu -500 ml	Sol.Natrii chloridum 0,9%-500 ml, Sol. Ringer lactat-500 ml (Natrii chloridum+Kalii chloridum+ Calcii chloridum) Sol. Trisol-500 ml, Sol. Acesol-500 ml (Natrii acetat+Natrii chloridum+Kalii chloridum) Sol. Closol-500 ml, Sol. Hepasteril-500 ml, Sol. Hepasol (combinatie)-500 ml, Sol. Aminosol(combinatie)-500 ml, Sol. Aminoplasmol (combinatie)-500 ml, Sol. Meglumini natrium succinatum-500 ml, Sol. Argininum-500 ml
Diuretice		Sol. Furosemidum 1%- 2-6 ml (20- 60 mg/zi) i/m, i/v , Comp.Spironolactonum 25-50 mg/zi <i>per os</i> Sol. Manitolum 15%-100 g/500 ml i/v	
Enterosorbenți, crearea condițiilor pentru legarea amoniacului		Sirop Lactulozum 10 g (15 ml) – de 3-4 ori/zi, <i>per os</i> Pulbere Polifepan (30 gr) 1 lingură x 3-4 ori/zi, Hydrogel de acid metyl silicic 15g x 3-4 ori/zi, Clisme evacuatoare cu soluție de 2% de Bicarbonat de sodiu	
Preparatele ce inhibă secreția gastrică		Comp.Ranitidinum 150mg per os x2 ori/zi sau 50mg x 1-2 ori/zi în perfuzie i/v sau Comp.Famotidinum 40mg/zi per os	
Tratament medicamentos	Forma ușoară	Forma medie	Forma gravă
Modificarea pH-ului și normalizarea florei intestinale		Liofilizat Lactobacterin/Bifidobacterim bifidum 5 doze x 4 ori/zi, Caps. Linex (Lactobacillus acidophilus+ Bifidobacterium infantis+ Enterococcus faecium) 2 capsule x 3 ori/zi,	

		Caps.Bactisubtil 1 capsulă x 4 ori/zi	
Antifibrinolitice și ntiproteaze			Sol.Aprotininum 10.000 UI/zi, în perfuzie
Prevenirea și stoparea sindromului hemoragic	Nu este indicat	Sol. Etamsylatum 12.5% - 2ml x 3 ori/zi i/m, Sol. Menadioni natrii bisulfis 1% 2ml x 3 ori/zi i/m, Sol. Calcii gluconas 10% 10ml i/v Sol. Acidum aminocapronicum 5% 100 ml i/v <i>Substituenți plasmatici:</i> Dextranum 40-400 ml i/v <i>Perfuzii de derivați sangvini</i>	
Corectarea hipocaliemiei și modificărilor stării acido - bazice		Sol.Kalii chloridum, KCl 4% 30ml i/v, Sol.Natrii hydrocarbonatis 4% 200-400ml, i/v.	
Spasmolitice	Comp. Drotaverinum 40 mg x1-3 ori pe zi per os , Sol. injectabilă 40 mg/2 ml i/m, i/v, Sol. Papaverinum 2% - 2 ml s/c, i/m.		
Sedative și anticonvulsive	Comp.Phenobarbitalum 15 mg – 1 x 2-3 ori pe zi Sol. Diazepamum 0,5% - 2 ml x 2-3 ori i/m, i/v Sol. Natrii oxybutyras 20% - 20-30 ml – în perfuzie i/v se indică în cure scurte în caz de insuficiență hepatică fulminantă sau subfulminantă		
Corticoterapia	Sol. Prednisolonum 3% 1 – 8 ml (30-240 mg) i/m, i/v în doză nictemirală sau Sol. Dexametasonum 0,4% - 10 ml - (40 mg) i/m, i/v în doză nictemirală		
Terapia de suport cardiovascular	Sol. Dopaminum pentru perfuzii i/v 4% - 5 ml - 100-250 mcg/min (4-10 mcg/kg/min), continuu timp de 2-3 ore și pînă la 1-4 zile,		
Coleretice	Sirop Holosas - 1linguriță de 2-3 ori pe zi timp de 1lună Comp. Allochol (combinatie) în perioada de convalescență - 2 comprimate de 3-4 ori pe zi după mese timp de 3-4 săptămîni Caps. Acidum ursodeoxycholicum 250 mg – 1 caps. pe noapte timp de 10-14 zile (în forma colestatică)		
Tratament medicamentos	Forma ușoară	Forma medie	Forma gravă

Hepatoprotectoarele	Fosfolipide esențiale: pentru perfuzie i/v - câte 2-4 fiole pe zi în sol. Glucozum 5-10% - 500 ml timp 7-10 zile sau <i>per os</i> - câte 2 capsule de 2-3 ori pe zi, timp de 3 luni. Silymarinum - 1 pliculeț diluat în 1/2 pahar cu apă de 2 ori pe zi după mese <i>per os</i> Ademetioninum: 400 mg - 1-2 ori pe zi i/m sau i/v timp de 7-10 zile, apoi 400mg - 1 compr. 1-2 ori pe zi per os, timp de 1 lună se indică în formele trenante, colestactice		
Oxygenare hiperbarică		indicată	
Plasmofereză sau hemosorbție		indicate	
Medicamente cu efect antiviral și imunomodulator: durata bolii >1 lună, persistența AgHBe >1 lună sau/și AgHBs, ARN HBV >3 luni.	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Peginterferonum- alfa-2a (IFN standard) 3-5 mln/zi i/m timp de 4-6 săptămâni, la necesitate 5-10 MU de trei ori pe săptămână timp de 6-12 luni; ✓ IFN (Peginterferonum- alfa-2b) pegilat 180 μg pe săptămână timp de 48 de săptămâni în monoterapie sau în combinație cu Lamivudină 100 mg/zi; ✓ Lamivudinum 100 mg/zi în monoterapie timp de 24 săptămâni; Telbivudinum – 600 mg pe zi, în monoterapie, 12-24 săptămâni; Entecavirum* – 5 mg pe zi, în monoterapie, 12-24 săptămâni; ✓ Pacovirinum – 50 mg de 2 ori pe zi la interval 12 ore cu 30 min înainte de masă 15-30 zile; lunar se evoluează seroconversiile pentru anti-HBs și anti-HBe. La apariția anticorpilor - se stopează terapia antivirală		
Particularitățile tratamentului formelor cu colestază și colestactice			
	<ul style="list-style-type: none"> - Ademetioninum. Se administrează i.m. sau/ori i.v. în doze de 400-800 mg/zi 2-3 săptămâni apoi terapie de întreținere per orală 800-1600 mg/zi în 2 prize timp de 2-4 săptămâni cu o oră după mese după micul dejun și la prânz - Acidum ursodeoxycholicum 10 mg/kg/zi. Capsulele 250 mg se vor înghiți cu puțin lichid seara la culcare doza unică ori/sau în 2-3 prize după mese. Schema practică: <ul style="list-style-type: none"> • La 60 kg greutate corporală – 2 capsule/zi; • La 70 kg – 3 capsule/zi; • La 90 kg – 4 capsule/zi; - Adsorbenți a acizilor biliari (enterodez, polifepan, enterosgel (polimethylsiloxani polihydraz), cărbune medicinal 1,0-1,5 (4-6 comprimate) x 3 ori/zi peste 1,5-2 ore după mese). 		

Tratamentul formelor trenante	
Hepatoprotectoare	<ul style="list-style-type: none"> - Silymarinum 140 mg x x2 prize dimineața și seara după mese, - Acidum ursodeoxycholicum 2 capsule seara la culcare pînă la 3 luni, - Esențiale (Phospholipidum) N 2 capsule x 3 prize pînă la 3 luni, - Hepatofalc planta 140 mg de 2 ori pînă la 3 luni, - Fosfogliv (combinatie) 2 capsule x 3 ori pînă la 3 luni.
Antioxidante	<ul style="list-style-type: none"> - Tri-V-plus. Compoziție: Vit A, E și C și microelementele au efecte antioxidante. Un comprimat odată în zi în timpul mesei sau după mese 1 lună.
Imunomodulatoare	<ul style="list-style-type: none"> - Timozina a1. Se administrează 900 micrograme/m² suprafață corp, 2 ori pe săptămîină 3-6 luni. - Timalium. Se administrează i.m. 5-10 mg/zi timp de 5 zile. Pastile 1-2/zi timp de 3-10 zile fiecare lună. Durata tratamentului 6 luni. - Tactivin. Se administrează 40 micrograme la 1m² de suprafață a corpului (1-2 micrograme/kg) timp de 5-14 zile timp de 3-6 luni - Timogen. Se administrează 50-100 i.m. timp de 3-10 zile. - Timoptin. Se administrează subcutan, doza 70 micrograme la 1m² suprafață corporală cura de tratament 4-5 injecții la interval de 4 zile. Cura de tratament poate fi repetată la fiecare lună pînă la 6 luni. - Timactid. Tablete 0,25 mg 1 pastilă sublingval odată în zi pînă la mese cu interval de 4 zile. Tratamentul se repetă peste 1-2 luni
Inductori de interferon	<ul style="list-style-type: none"> - Amixinum se administrează per os după mese, primele 2 zile cîte 125 mg, apoi cîte 125 mg la fiecare 48 ore. Cura de tratament este de 16 comprimate. În forma trenantă prima zi cîte 125 mg de 2 ori pe zi apoi cîte 125 mg odată la 48 ore, în total 20 comprimate.
Imunostimulatoare	<ul style="list-style-type: none"> - Cycloferon (Methylglucaminum acridonactatum/Meglumini acridonacetatis) în fiole 12,5%-2 ml, 4 ml i.m. în 1,2,4,6,8,10,13,16,19 și a 22 zi sau per oral 450 mg (3 pastile) odată în zi în 1,2,4,8,10,13,16,19,22 zi de tratament și dacă ARN-VHC este pozitiv, tratamentul se continuă pînă la 3 luni, 450 mg (3 pastile) peste 48 ore
Coleretice	<ul style="list-style-type: none"> • Choliver – 1 comprimat de 3 ori/zi pînă la mese, sau Cholagol 1 capsulă de 3 ori/zi pînă la mese. - Tratamentul se recomandă de a fi inițiat la a treia săptămîină de la debut.

* acest medicament nu este înregistrat în Republica Moldova

Nota:

- ✓ Hepatoprotectoarele sunt indicate în lipsa ameliorării clinice și biochimice timp îndelungat (nu mai devreme de 4 săptămîni de la debutul bolii).
- ✓ Coleretice sunt indicate în forme colestatice sau la prezența maladiilor concomitente hepato-biliare.

C.2.3.6.1. Tratamentul pacienților cu HVB acută (precomă și comă)

Tabelul 9. *Tratamentul de spital al pacienților cu HVB acută (precomă și comă)*
[21,23,30,31,36,37,39,41]

Principii	Tratamentul
Management	<p>Tratamentul se va efectua în secția de reanimare și terapie intensivă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monitorizarea semnelor vitale: <ul style="list-style-type: none"> ✓ tensiunea arterială; ✓ frecvența contracțiilor cardiace; ✓ frecvența respirației; ✓ diureza; ✓ evaluarea tulburărilor electrolitice, • oxigen prin cateter nazal, • mască sau respirație asistată în regim de hiperventilare moderată
Regimul zilei	<ul style="list-style-type: none"> • repaos la pat, • reducerea activității fizice pe tot parcursul fazei acute a bolii, • asigurarea igienei bolnavului și prevenirea infecțiilor
Alimentația	<ul style="list-style-type: none"> • dieta 5; • regim alimentar adaptat toleranței digestive; • cu produse bogate în vitamine; • alimentația se va face în doze mici, des, pentru a favoriza drenajul biliar permanent; • evacuarea intestinală zilnică prin clistere cu bicarbonat de sodiu.
Enzime digestive	<ul style="list-style-type: none"> • Pancreatină 10 000 UA, 1-2 comprimate, de 3 ori pe zi, în timpul mesei; Pancreatinăum 25 000 UA, 1 comprimat, de 3 ori pe zi, în timpul mesei, per os. • Drajeuri Festal 2dr x 3 ori/zi,
Ameliorarea proceselor metabolice în hepatocite	<ul style="list-style-type: none"> • Sol. Inosinum 2% 10ml/zi i/v • Sol. Acidum ascorbicum 10% 5ml/zi
Terapia de detoxifiere	<ul style="list-style-type: none"> • Rehidratare perorală • Perfuzii intravenoase cu: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Sol. Gluozum 5-10%-500 ml, ✓ Sol.Natrii chloridum 0,9%-500, Sol. Ringer lactat (Natrii chloridum+Kalii chloridum+ Calcii chloridum) -500 ml, ✓ Sol. Trisol-500 ml, ✓ Sol. Acesol (natrii acetat+natrii chloridum+ kalii chloridum)-500 ml, ✓ Sol. Closol-500 ml, ✓ Sol. Hepasteril-500 ml, ✓ Sol. Hepasol (combinatie)-500 ml, ✓ Sol. Meglumini natrium succinatum)-500 ml, ✓ Sol. Argininum-500 ml
Diuretice	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sol. Furosemidum 1% - 2-6 ml – (20-60) mg/zi i/m, i/v , ✓ Comp. Spironolactonum 25-50 mg/zi, per os ✓ Sol. Manitolum perfuzabilă 100 g/500 ml
Reducerea nivelului	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Obținerea tranzitului intestinal regulat:</i>

amoniacului	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Lactulozum – 10 g (15ml) de 3-4 ori/zi <i>per os</i>, ✓ Polifepan 1 lingură x 3-4 ori/zi <i>per os</i>, ✓ Hydrogel de acid methyl silicic 15g x 3-4 ori/zi <i>per os</i> ✓ Clisme evacuatoare cu soluție de 2% de Bicarbonat de sodiu, • Antibiotice cu absorbție intestinală redusă: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Ampicilinum 1 gr i/m la fiecare 6 ore ✓ Comp. Rifaximinum– 400 mg, 2 comprimate, de 3 ori pe zi, <i>per os</i>, 7-10 zile,
Antipiretice	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Comp. Paracetamolium (500mg) – 1 comprimată la febra peste 38°C
Protecția mucoasei gastrice	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Comp.Ranitidinum 150mg <i>per os</i> x2 ori/zi sau 50mg x 1-2 ori/zi în perfuzie i/v , ✓ Comp.Famotidinum 40mg/zi <i>per os</i>
Normalizarea florei intestinale	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Liofilizat Lactobacterin / Bifidumbacterium bifidum 5 doze x 4 ori/zi, ✓ Caps. Linex (Lactobacillus acidophilus+ Bifidobacterium infantis+ Enterococcus faecium) 2 capsule x 3 ori/zi, ✓ Caps.Bactisubtil 1x4 ori/zi <i>per os</i>
Anti fibrinolitice și antiproteaze	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sol.Aprotininum 10.000 UI/zi, i/v în perfuzie
Prevenirea și stoparea sindromului hemoragic	<ul style="list-style-type: none"> • Hemostatice: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Sol. Etamsylatum 12.5% 2ml x 3 ori/zi i/m, ✓ Sol. Menadioni natrii bisulfis 1% 2ml x 3 ori/zi i/m, ✓ Sol. Calcii gluconas 10% 10ml i/v ✓ Sol. Acidum aminocapronicum 5% 100 ml i/v • Substituenți plasmatici: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Dextranum 40 - 400 ml i/v ✓ Albuminum 10% 100-200 ml • Perfuzii de derivați sangvini
Corectarea hipocaliemiei și modificărilor acido - bazice	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sol.Kalii chloridum, 4% 30ml i/v, ✓ Sol.Natrii hydrocarbonatis 4% 200-400ml, i/v.
Spasmolitice	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Drotaverinum – comp. 40 mg x1-3 ori pe zi <i>per os</i> , Sol. injectabilă 40 mg/2 ml i/m, i/v, ✓ <i>sau/și</i> Sol. Papaverinum 2% - 2 ml s/c, i/m
Corticoterapia	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sol. Prednisolonum 3% mg – 1-8 ml (30-240 mg) i/m, i/v în doză nictemirală ✓ Sol. Dexametasonum 0,4 %-10 ml - (40 mg) i/m, i/v în doză nictemerală
Sedative și anticonvulsive	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Sol. Diazepamum 0,5% - 2 ml de 2-3 ori i/m, i/v ✓ Sol. Natrii oxybutyras 20% - 20-30 ml în perfuzie i/v
Oxigenare hiperbarică	este indicată
Plasmofereză sau hemosorbție	este indicată

C.2.3.7. Evoluția și prognosticul HVB acută

Caseta 6. Aspecte evolutive ale HVB acută [9,11,16,29,35]

- Infecția acută îmbracă diverse forme clinice, cu evoluție și pronostic diferit. Formele colestatice, cele prelungite și hepatita fulminantă sunt mai des înregistrate comparativ cu HVA.
- În forma comună, autolimitată, la 6 luni de la debutul infecției vindecarea este consemnată în 85-90% din cazuri.
- Restul bolnavilor (5-10-15%) devin purtători cronici de virus, unii aparent sănătoși, alții dezvoltând leziuni hepatice cronice. Riscul de a rămâne purtător cronic este cu atât mai mare cu cât vârsta la care s-a produs infecția este mai mică
- Gravidele cu malnutriție fac forme mai severe de HVB. Riscul de infectare a fătului nu corelează direct cu vârsta sarcinii (foarte redus în primele două trimestre și foarte mare – 60-90% - în ultimul) și cu prezența AgHBe la mamă. Efectul asupra sarcinii este variabil: avort spontan, prematuritate, mortalitate crescută perinatală.
- Letalitatea atinge 1%, dar în formele fulminante mortalitatea depășește 70%.
- La vîrstnici, evoluția este mai severă din cauza terenului imunocompromis caracteristic.
- În cazurile cu tendință spre cronicizare apar leziuni mai severe, cu potențial de transformare în ciroză.

C.2.3.8. Criterii de externare a pacienților cu HVB acută

Caseta 7. Criterii de externare a pacienților cu HVB acută [17,21,35,37]

- Externarea se va efectua:
 - ✓ la însănătoșirea clinică completă
 - ✓ normalizarea testelor biochimice
- Externarea mai poate fi admisă:
 - ✓ cînd pacientul denotă un icter moderat al sclerelor, dar probele funcționale și dimensiunile ficatului sunt normale;
 - ✓ cînd activitatea ALAT rămîne moderat mărită (nu mai mult de 2-3 ori) față de limitele normei, însă sunt normalizați alți indici biochimici și au dispărut semnele clinice.

C.2.3.9. Supravegherea pacienților cu HVB acută

Caseta 8. Supravegherea postexternare a pacienților cu HVB [17,21,35,37]

- Convalescenții după HVB vor fi supravegheați de către infecționist sau de medicul de familie peste 1, 3, 6, 12 luni de la externare, în caz de cronicizare – o durată mai lungă. În limitele indicate ei vor trece examenul clinic și paraclinic.
- Se va evita efortul fizic și sportiv 6 luni.
- A se respecta timp de 6 luni un regim dietetic. Spre sfîrșitul lunii a 2-3-a în cazul indicilor biochimici normali, alimentația poate fi diversificată, treptat trecînd la alimentația obișnuită.
- În cazul în care se menține activitatea ALAT mărită, este necesar un examen de laborator și instrumental (examenul ultrasonor al ficatului) mai riguros pentru a trasa schema tratamentului, uneori pacientul se va spitaliza repetat.
- Convalescenții după HVB se scot de la evidență dacă nu se cronicizează și AgHBs nu se mai depistează. În caz contrar ei vor fi la evidență atît timp cît acest marker se decelează.
- În perioada de 6 luni sunt contraindicate vaccinările profilactice, intervențiile chirurgicale, tratamentul balnear.

C.2.4. Complicațiile și consecințele HVB acută

Caseta 9. Complicațiile și consecințele HVB acute [9,11,16,35]

Consecințe:

- Vindecarea completă
- Convalescența prelungită
- Starea de purtător sănătos
- Cronicizarea hepatitei cu diferit grad de activitate
- Ciroza hepatică
- Cancer hepatic

Complicații:

- Insuficiență hepatică acută (comă hepatică)
- Colecistită, colangită, dischinezii ale căilor biliare
- Hiperbilirubinemie neconjugată posthepatică
- Anemia aplastică
- Glomerulonefrită

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p>D1. Serviciul de asistență medicală de urgență la etapa prehospitalicească. Instituțiile de asistență medicală primară</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie; • asistenta medicului de familie; • medic de laborator. <p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop ; • tonometru; • microscop optic; • laborator clinic standard pentru realizare de: analiză generală a sîngelui, sumar al urinei, teste biochimice (bilirubina, ALAT, ASAT), urina la pigmenți biliari <p>Medicamente (pentru pacienții cu evoluție trenantă, convalescența prelungită)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enzime (Pancreatinum) • Hepatoprotectoare (Silymarinum, Fosfolipide esențiale) • Coleretice • Multivitamine
<p>D2. Instituțiile/secțiile de asistență medicală specializată de ambulatoriu</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • infecționist • medic laborant • asistente medicale • medic de laborator <p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fonendoscop • tonometru • ultrasonograf • laborator clinic standard pentru realizare de : analiză generală a sîngelui, sumarul urinei, teste biochimice (bilirubina, ALAT, ASAT) • laborator serologic <ul style="list-style-type: none"> ✓ antigenul HBs (AgHBs), ✓ antigenul HBe (AgHBe), ✓ anticorpii HBs (AcHBs), ✓ anticopii HBe (AcHBe), ✓ anticorpii HBc(AcHBcIgM și IgG) <p>Medicamente (pentru pacienții cu evoluție trenantă, convalescența prelungită)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Enzime (Pancreatinum) • Hepatoprotectoare (Silymarinum, Fosfolipide esențiale) • Coleretice • Multivitamine • Imunomodulatoare (IFNpegilat (Peginterferonum alfa-2a) , Lamivudinum, Pacoverinum)
<p>D3. Instituțiile de asistență medicală spitalicească: Secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale, republicane și spitalele de boli infecțioase.</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medici infecționiști, • medici reanimatologi, • medici de laborator, • asistente medicale, • acces la consultații calificate (imunolog, chirurg, endoscopist) <p>Aparataj, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • aparat pentru respirație asistată; • mască; • cateter nazal; • aspirator electric; • cardiomonitor; • catetere i/v. periferice; • sisteme Butterfly; • perfuzoare; • seringi; • catetere urinare; • sondă gastrică; • oxigen • laborator clinic standard pentru determinarea: analizei generale a sîngelui, analizei generale a urinei, testelor biochimice: bilirubina,

	ALAT, ASAT, proba cu timol, protrombina, β-lipoproteidele, colesterolul; fosfataza alcalină fracțiile proteice <ul style="list-style-type: none"> • laborator serologic ✓ antigenul HBs (AgHBs), ✓ antigenul HBe (AgHBe), ✓ anticorpii HBs (AcHBs), ✓ anticopii HBe (AcHBe), ✓ anticorpii HBc(AcHBc)
	Medicamente: <ul style="list-style-type: none"> • Sol.Glucozum 5%,10%, Dextranum 40 • Sol.Ringer lactat, Lactosol, Trisol, Hepasol (combinatie), Aminosal(combinatie), Hepasteril; • Hemostatice (Etamsylatum, Menadioni natrii bisulfis, Acidum aminocaproicum); • Antiproteaze (Aprotininum); • Kalii chloridum 4%; • Sol.Natrii chloridum 0,9%; • Calcii gluconat 10%; • Acidum ascorbicum 5%; • Cocarboxylasum; • Diuretice (Furosemidum, Diacarb/Acetazolamidum) • Enterosorbenți (Enterodezum, Polifepan) • Spasmolitice (Drotaverinum, Papaverinum) • Hepatoprotectoare (Phospholipidum, Silymarinum) • Stimulatori ai proceselor metabolice (Ademetioninum, Inosinum) • Coleretice (Holosas, Allochol, Acidum ursodeoxycholicum) • Antipiretice (Paracetamolum)

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLIMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopurile protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A efectua screening-ul obligatoriu a gravidelor la prezența infecției cu VHB la prima vizită la medicul de familie	1.1. Proporția gravidelor la care a fost efectuat screening-ul AgHBs la prima vizită la medicul de familie pe parcursul unui an	Numărul gravidelor la care a fost efectuat screening-ul AgHBs la prima vizită la medicul de familie pe parcursul ultimului an x 100	Numărul gravidelor care se află la evidența medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A efectua imunizarea obligatorie contra HVB a copiilor primului an de viață conform planului calendaristic	2.1. Proporția copiilor primului an de viață (mai mari de 6 luni), care au fost vaccinați contra HVB conform planului calendaristic pe parcursul unui an	Numărul copiilor primului an de viață (mai mari de 6 luni), care au fost vaccinați contra HVB conform planului calendaristic pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de copii primului an de viață (mai mari de 6 luni) care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
3.	A spori calitatea examinării clinice, paraclinice și a tratamentului pacienților cu HVB acută	3.1. Proporția pacienților cu diagnosticul HVB acută cărora li s-a efectuat examenul și tratamentul obligatoriu conform recomandărilor „Protocolului clinic național HVB acută la adulți” în condiții de staționar pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu diagnosticul HVB acută cărora li s-a efectuat examenul și tratamentul obligatoriu conform recomandărilor „Protocolului clinic național HVB acută la adulți” în condiții de staționar pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu diagnosticul HVB acută care au primit tratament în condiții de staționar pe parcursul ultimului an
		3.2. Proporția	Numărul	Numărul total de

No	Scopurile protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calculare a indicatorului	
			Numărător	Numitor
		pacienților cu diagnosticul HVB acută care au primit tratament antiviral pe parcursul unui an	pacienților cu diagnosticul HVB acută care au primit tratament antiviral pe parcursul ultimului an x 100	pacienți cu diagnosticul HVB acută care au primit tratament pe parcursul ultimului an
		3.3. Proportia pacienților cu HVB acută care au dezvoltat stări de urgență la etapa prespitalicească și cărora li sa acordat primul ajutor conform recomandărilor PCN „HVB acută la adulți” pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu HVB acută care au dezvoltat stări de urgență la etapa prespitalicească și cărora li sa acordat primul ajutor conform recomandărilor PCN „HVB acută la adulți” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu HVB acută care au dezvoltat stări de urgență la etapa prespitalicească pe parcursul ultimului an
4.	A îmbunătăți supravegherea convalescenților în HVB acută în perioada postexternare	4.1. Proportia pacienților cu HVB acută supravegheați în perioada de convalescență de către medicul de familie și medicul infecționist conform recomandărilor „Protocolului clinic național HVB acută la adulți” pe parcursul unui an	Proportia pacienților cu HVB acută supravegheați în perioada de convalescență de către medicul de familie și medicul infecționist conform recomandărilor „Protocolului clinic național HVB acută la adulți” pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu HVB acută supravegheați în perioada de convalescență de către medicul de familie și medicul infecționist pe parcursul ultimului an
5.	A reduce complicațiile și mortalitatea prin HVB acută	5.1. Proportia pacienților cu HVB acută care au dezvoltat precomă și comă hepatică pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu HVB acută care au dezvoltat precomă și comă hepatică pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți care au făcut HVB acută și se află la evidența medicului de familie pe parcursul ultimului an x 100
		5.2. Proportia pacienților cu HBV acută cu cronicizarea acestora pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu HBV acută cu cronicizarea acestora pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți care au făcut HBV acută pe parcursul ultimului an și se află la supravegherea medicului de familie
		Rata letalității în HVB acută pe parcursul unui an	Numărul cazurilor de deces în HVB acută pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți care au făcut HVB acută pe parcursul ultimului an și se află la evidența medicului de familie

ANEXE

Anexa 1. Definiții de caz de boală infecțioasă pentru sistemul de supraveghere epidemiologică și raportare a hepatitei virale B acute

Caz suspect:

Date epidemiologice:

- înregistrarea cazurilor de HVB în familie, în zona geografică;
- contact cu pacienți cu HVB acută (în limitele perioadelor de incubație, prodromală, de stare și de rezolvare) și pacienți cu HVB cronică;
- prezența manoperelor parenterale, intervențiilor chirurgicale, investigațiilor endoscopice, tratamentelor stomatologice cu folosirea instrumentarului de multiplă folosință în intervalul de 60-180 zile pînă la îmbolnăvire;
- lipsa imunizării active contra hepatitei virale B;
- riscul profesional de infectare și respectarea măsurilor individuale de protecție;
- utilizarea drogurilor injectate și stupifiantelor;
- prezența în anamneză a contactelor sexuale neprotejate cu mulți parteneri;

Date clinice:

- **forma tipică:** debut treptat, frecvent cu sindrom astenovegetativ, pseudoreumatismal, uneori cu erupții cutanate, hepatomegalie, icter scleral și tegumentar, urină hiperchromă, scaune acolice
- **formele atipice:**
 - ✓ anicterică – prezența tuturor semnelor, cu excepția icterului,
 - ✓ frustă – cu o slabă intensitate a semnelor clinice,
 - ✓ subclinică – lipsită de semne clinice, dar confirmată prin modificări biochimice caracteristice și markeri serologici specifici,
 - ✓ inaparentă – absența simptomelor clinice, atât subiective, cât și obiective, dar confirmată prin teste specifice corepunzător perioadelor maladei

Caz probabil: caz suspect cu modificări ale testelor biochimice (nivelul ALAT, bilirubinei și probei cu timol crescute) cu sau fără modificări hematologice (leucopenie, limfocitoză, monocitoză, VSH normală), prezența icterului scleral și tegumentar și/sau contact cu un caz de HVB confirmat.

Caz clinic de HVB – boală acută cu instalarea insidios a sindroamelor artralgie și astenovegetativ cu sau fără apariția icterului scleral și tegumentar, cu creșterea nivelului ALAT de 10 ori în comparație cu valoarea normală maximă.

În favoarea diagnosticului de HVB pledează:

debutul treptat al maladei cu subfebrilitate și semne generale de intoxicație;

hepato-spleno-megalie;

- ✓ perioada preicterică de durată (1-2 săptămîni), care evoluează predominant cu sindroamele artralgie și astenovegetativ;
- ✓ apariția icterului de obicei în ziua a 5-7a a bolii, menținîndu-se la același nivel cîteva săptămîni, după care scade treptat;
- ✓ lipsa ameliorării stării generale subiective și obiective a pacientului cu apariția icterului;
- ✓ creșterea și cedarea treptată a intensității icterului timp de aproximativ 4-6 săptămîni
- ✓ posibilitatea apariției erupțiilor cutanate și sindromului hemoragic în perioada icterică;
- ✓ predominarea formelor medii și grave;
- ✓ probabilitatea în 1% de cazuri formelor fulminante la persoane de vîrstă tînă;
- ✓ evoluția în 6-10% cazuri spre cronicizare, ciroză, hepatocarcinom.

Caz confirmat de HVB – bolnav suspect la HVB cu confirmarea diagnosticului prin investigații serologice (obligatoriu) – antigenul HBs (AgHBs), antigenul HBe (AgHBe), anticorpii HBc(AcHBc)IgM și teste biochimice (ALAT, proba cu timol, indicele protrombinic, bilirubina serică).

Anexa 2. Ghidul pacientului cu HVB acută

Hepatita virală B acută (Ghid pentru pacienți)

Introducere

În acest ghid sunt descrise etapele asistenței medicale și tratamentului pacienților cu HVB acută în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. Ghidul este adresat pacienților cu HVB acută, familiilor acestora și tuturor celor ar dori să cunoască mai mult această infecție.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți principiile de diagnostic și tratament ale pacientului cu HVB acută, care sunt îndeplinite de personalul medical. Medicul de familie sau asistenta medicală sunt chemați să prezinte o informație mai amplă despre profilaxia specifică și nespecifică a acestei infecții.

Indicațiile din ghidul pentru pacienți includ:

- ✓ principiile de diagnosticare a HVB acute de către medicul specialist.
- ✓ importanța evitării efortului fizic și respectării regimului dietetic în toate perioadele HVB acute.
- ✓ importanța epidemiologică și clinică a spitalizării pacientului cu HVB acută.

Asistența medicală la care trebuie să beneficiați

În perioada diagnosticării, tratamentului și îngrijirii medicale personalul medical trebuie să ia în considerare necesitățile și preferențele Dvs. Este necesar să fiți informat despre importanța investigațiilor, spitalizării, evitării efortului fizic și respectării regimului dietetic pe tot parcursul bolii; despre pericolul ce îl prezintă această infecție pentru Dvs., pentru cei apropiați și măsurile de profilaxie pentru a-i proteja. O colaborare între medic și pacient, bazată pe încredere, respect și responsabilitate deseori favorizează prognosticul maladei. Informația pe care o veți primi de la cadrele medicale trebuie să fie înțeleasă, să includă detalii despre posibilele avantaje și riscuri ale tuturor tratamentelor.

Hepatita virală B acută

- Hepatita B este o infecție a ficatului cauzată de un virus, care este transmis prin sânge sau derivați ai sângelui contaminat în timpul transfuziilor, prin contact sexual cu o persoană infectată, prin utilizarea acelor sau instrumentelor similare contaminate. Virusul B poate cauza atât o formă acută de hepatită, cât și una cronică. Hepatita B este cea mai frecventă afecțiune cronică din lume.
- Diagnosticul HVB acută se stabilește în baza manifestărilor bolii (debut treptat cu subfebrilitate, artralгии, cefalee, astenie, inapetență, disconfort abdominal, grețuri, vome, erupții maculo-papuloase, icter sclero-tegumentar, urina hipercromă)
- Pentru concretizarea diagnosticului și efectuarea măsurilor de profilaxie este importantă colectarea anamnezei epidemiologice: posibilele contacte cu persoane infectate cu virusul hepatic B, efectuarea diferitelor manipulații parenterale în timp de 180 zile până la apariția semnelor clinice, situația epidemică cu HVB în zona geografică respectivă.

Instruire și echipament

Medicii de familie și asistentele medicale trebuie să fie instruiți cum să examineze un pacient cu HVB. O mare atenție necesită pacienții cu sindrom de intoxicație pronunțat, icter intens, semne hemoragice și dereglări de comportament. În acest caz evoluția gravă indică măsuri de terapie intensivă și transportarea de urgență la spital.

Diagnosticarea HVB acută

trebuie să includă (obligatoriu pentru confirmarea diagnosticului) teste biochimice (1 dată în 10 zile, posibil și mai frecvent):

- ALAT, indicele protrombinic, bilirubina serică și fracțiile ei, testul cu timol, testul cu sublimat, β-lipoproteidele
- analiza generală a sângelui (1-2),
- analiza generală a urinei (1-2),
- urina la pigmentii biliari,
- markerii serologici:
 - ✓ antigenul HBs (AgHBs),
 - ✓ antigenul HBe (AgHBe),
 - ✓ anticorpii HBs (AcHBs),
 - ✓ anticorpii HBe (AcHBe),
 - ✓ anticorpii HBc (AcHBc)
 - ✓ ADN VHB

După obținerea rezultatelor testelor de laborator medicul trebuie să discute rezultatul cu Dvs. și să vă comunice modalitățile de tratament. De remarcat că spitalizarea este obligatorie pentru toți pacienții, atât din rațiuni epidemiologice, în vederea izolării principalului rezervor de virus și în felul acesta a limitării răspândirii bolii, cât și din rațiuni clinice – pentru supravegherea formelor severe și preîntâmpinarea agravării, întrucât nu avem nici un criteriu pentru a face prognosticul de la început.

Tratamentul medicamentos

Din primul examen clinic și laborator, medicul vă apreciază diagnosticul, forma clinică și severitatea bolii, vă argumentează spitalizarea imediată și inițierea tratamentului.

Tratamentul nemedicamentos

Medicul de familie și asistenta medicală vă explică importanța regimului și dietei pe toată perioada maladiei. După externare este necesară supravegherea starea sănătății Dvs. de medicul de familie și specialistul în boli infecțioase, cu efectuarea examenului clinic, biochimic, serologic pentru prognosticul acestei infecții în fiecare caz individual și îndeplinirea unor anumite măsuri pentru a favoriza evoluția.

Întrebări despre aspecte epidemiologice, tratament și prognostic în HVB acută

- ✓ Este oare atât de necesară spitalizarea?
- ✓ Ce pericol prezintă pentru membrii familiei?
- ✓ Cât de periculoasă este această infecție pentru mine?
- ✓ Unde și cum am primit această infecție?
- ✓ Cât durează tratamentul?
- ✓ Ce medicamente pot fi administrate pentru o însănătoșire mai rapidă?
- ✓ Există posibilități de însănătoșire deplină?
- ✓ Care sunt efectele adverse ale medicamentelor indicate?

Durata și principiile tratamentului în HVB acută

Tratamentul poate dura cu aproximație o lună și mai mult. Sunt foarte mulți factori ce influențează acest lucru: agresivitatea virusului, starea imunității pacientului, prezența unor patologii somatice, afecțiuni hepatice de altă origine și altele. Ca regulă tratamentul se bazează pe evitarea efortului fizic, respectarea regimului dietetic și remedii medicamentoase patogenetice (enzime, enterosorbenți, antipiretice etc.). Indicarea, întreruperea sau anularea terapiei poate fi efectuată de medicul Dvs. În cazul evoluției prelungite a bolii, lipsei dinamicii clinice, biochimice și serologice pozitive se apelează la terapie antivirală.

**Anexa 3. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii pentru
Hepatita virală B acută la adult**

Domeniul Prompt	Definiții și note
Denumirea IMSPE evaluată prin audit	Denumirea oficială
Persoana responsabilă de completarea fișei	Nume, prenume, telefon de contact
Numărul fișei medicale	
Ziua, luna, anul de naștere a pacientului	ZZ-LL-AAAA sau 9 = necunoscută
Sexul pacientului	1=bărbat; 2=femeie
Mediul de reședință	0 = urban; 1 = rural; 9 = nu știu.
Numele medicului curant	Nume, prenume
INTERNAREA	
Data debutului simptomelor	Data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00) sau 9 = necunoscută
Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	1=AMP; 2=AMU; 3=Secția consultativă; 4=Spital; 5=Instituție medicală privată; 9=Nu se cunoaște
Data adresării primare după ajutor	Data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00) sau 9 = necunoscută
Data și ora internării în spital	Data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00) sau 9 = necunoscută
Data și ora transferului în secție	Data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00); nu a fost necesar=5; 9=necunoscută
DIAGNOSTICUL	
Profilaxia nespecifică	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
Testele funcționale hepatice	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
Testele nespecifice de laborator	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
Testele specifice de laborator	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
Motivele neefectuării testelor specifice	A fost efectuată: ambulator=3; nu sunt disponibile reactivile=4; nu știu=9
Testarea HIV	A fost efectuată: ambulator=3; nu = 0; da = 1; nu știu = 9
Durata internării în spital (zile)	număr de zile
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR	
Pacientul internat în mod programat	nu = 0; da = 1; nu se știe = 9
Pacientul internat în mod urgent	nu = 0; da = 1; nu se știe = 9
Starea pacientului la internare (gravitatea)	ușoară=6; medie=7; severă=8
Maladii concomitente	nu = 0; da = 1; nu se știe = 9
Grupul de risc	nu = 0; da = 1; nu se știe = 9
Contingent periclitant	nu = 0; da = 1; nu se știe = 9
Consumator de droguri	nu = 0; da = 1; nu se știe = 9
TRATAMENTUL	
Unde a fost inițiat tratamentul	1=AMP; 2=AMU; 3=Secția consultativă; 4=Spital; Instituție medicală privată; 9=Nu se cunoaște
Tratament cu efect antiviral și imunomodulator	A fost efectuat: nu=0; da=1; nu știu = 9
Monitorizarea tratamentului	A fost efectuată: nu = 0; da = 1; nu știu = 9
Tratamentul maladiilor concomitente	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar=5; nu știu = 9
Efecte adverse	nu = 0; da = 1; nu știu = 9
Complicații	nu = 0; da = 1; nu știu=9
Transmiterea datelor la locul de trai	nu = 0; da = 1; nu știu = 9
Respectarea criteriilor de externare	nu = 0; da = 1; nu știu = 9
Consilierea pacientului	nu = 0; da = 1; nu știu = 9
Externat cu prescrierea tratamentului	nu = 0; da = 1; nu știu = 9
Supravegherea pacientului postexternare	nu = 0; da = 1; nu știu = 9
Data externării sau decesului	Data externării (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută
	Data decesului (ZZ: LL: AAAA) sau 9 = necunoscută

BIBLIOGRAFIE

1. Afdahl NH. *Goals and Challenges in the Treatment of Hepatitis B*. Clinical Care Options 2005;
2. Andreanit O., Chazonilleres O., Calmys Y., et al. *Hépatite virale B: dangers et précautions d'emploi de la lamivudine*. Gastroenterologie clinique et biologique. 2002, vol.26, N1, p. 51-56;
3. Buligescu L., *Tratat de hepatogastroenterologie*. București: 1999, vol. II, p. 990;
4. Chiotan M., *Tratatul etiologic al hepatitelor acute cu VHB- forme prelungite*. Revista Română de Boli infecțioase. 2003, vol. 6, N.1, p.18-19;
5. Cîrstina D., Ciutică I., – *Infecția cu virusuri hepatice*, Cluj Napoca: Ed. Medicală Universitară "Iuliu Hațieganu", 2002;
6. Craxi A., Antonucci G., Camma C., *Treatment Options in HBV*. *J Hepatol* 2006; 44(suppl 1): S77-S83;
7. Davis GL. *New Drug Targets and Advances in Therapeutics for the Treatment of viral Hepatitis*. Clinical Care Options 2006;
8. De Franchis R, Hadengue A, Lau G et al. *EASL International Concensus conference on Hepatitis B*. Sept. 2002 Geneva. *J Hepatol* 2003; 39(suppl): S3-S25;
9. Dumbrava V. T., *Bolile ficatului scheme și tabele*. Chișinău: 2003, vol.1, p.329;
10. *EASL Internatinal Consensus Conference on Hepatitis B*. 13-14 sept. 2002, Geneva. *J Hepatol* 2003; 38; 533-540;
11. Fattovich G. *Natural history and prognosis of hepatitis B*. *Seminars in liver disease* 2003; 23(1): 47-58;
12. Gish RG, Lau GKK. *New Data on HBV Disease*. Clinical Care Options 2005;
13. Grigorescu M., *Tratat de Hepatologie*. București: 2004, p.334-344, 373- 409;
14. Hadzyannis S. J., Vassilopoulos D., *Hepatitis B*. *Hepatology*. 2001, p. 34:617-624;
15. Holban T., Spînu C., Andriuță C., et. all. *Eficacitatea tratamentului cu "Pacovirin" la bolnavii cu hepatită virală B acută*. Chișinău: Simpozionul Sanofi Diagnostics Pasteur, decembrie 1999, CNȘPM;
16. Iarvoi P. *The evolution of Viral Hepatitis B in the Republic of Moldova*. 10-th Internatinal Symposium on Viral Hepattis and Liver Disease. 2000, Atlanta, USA, p.B-12;
17. Iarvoi P., Isac M., Pîmiș C. *Strategia și tactica de combatere a hepatitelor virale B,C și D acute*. Materialele Congresului V al igieniștilor, epidemiologilor și microbiologilor di Republica Moldova. Vol.2A. Chișinău – 2003, p. 63-68;
18. Iarvoi P., Isac M., Pîmiș., Vranceanu-Beneș A. *Influența vaccinării contra HVB asupra procesului epidemic și unor particularități epidemiologice*. Jurnal Curierul Medical, nr.4 (286), 2005, p.43-45;
19. Ileana Rebedea. *Boli infecțioase*, București, Editura Medicală, 2000;
20. Jacobson IM. *Clinical Data on Long- Term Treatment of Hepatitis B*. Clinical Care Options 2005,
21. Kowdle K. V., *Virologic Monitoring in hepatitis B: tools for determining treatment candidacy and response*. *PJM*. 2007, p.15;
22. Lee WM. *Hepatitis B virus infection*. *N Engl JMed* 1997; 337: 1733-1745;
23. Liang TJ. *Understanding Mechanisms of Drug Action and Viral Resistance in HBV*. Clinical Care Options 2005;
24. Maddrey WC. *Hepatitis B: an important public health issue*. *J Med Virol* 2000; 61: 362-366;
25. National Guideline Clearinghouse. *Adult preventive health care: immunizations*. University of Michigan Health System - Academic Institution. 2004 May (revised 2007 Mar). 9 pages. [NGC Update Pending] NGC:005676⁴
26. National Guideline Clearinghouse. *Prevention and control of infections with hepatitis viruses in correctional settings*. Centers for Disease Control and Prevention - Federal Government Agency [U.S.]. 2003 Jan 24. 36 pages. NGC:002822⁵
27. National Guideline Clearinghouse. *Preventive services for adults*. Institute for Clinical Systems Improvement - Private Nonprofit Organization. 1995 Jun (revised 2007 Oct). 87 pages. NGC:006046⁶
28. National Guideline Clearinghouse. *Summary of recommendations for clinical preventive services*. American Academy of Family Physicians - Medical Specialty Society. 1996 Nov (revised 2007 Aug). 15 pages. NGC:006077⁷
29. National Guideline Clearinghouse. *Viral hepatitis*. Finnish Medical Society Duodecim - Professional Association. 2004 Dec 7 (revised 2005 Oct 7). Various pagings. [NGC Update Pending] NGC:004595⁸
30. Palmer M., *Guide to hepatitis and liver disease*. New- York, 2004, p. 470;
31. Perrillo GM. *Therapy of Hepatitis B – Viral Suppresion or Eradication?* *Hepatology* vol 43, 2006; 2(suppl 1): S182-S193;

4

http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=10863&nbr=005676&string=Adult+AND+preventive+AND+health+AND+care%3a+AND+immunizations

⁵ http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3596&nbr=002822&string=viral+AND+hepatitis

6

http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=11699&nbr=006046&string=Adult+AND+preventive+AND+health+AND+care%3a+AND+immunizations

7

http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=11830&nbr=006077&string=Adult+AND+preventive+AND+health+AND+care%3a+AND+immunizations

⁸ http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=8230&nbr=004595&string=viral+AND+hepatitis

32. Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2007-2011 HOTARIRE Nr. 1143 din 19.10.2007 Publicat : 09.11.2007 în Monitorul Oficial Nr. 175-177;
33. Programul Național de Imunizări pentru anii 2006-2010 Hotarîrea Guvernului Republicii Moldova Nr. 523 din 16 mai 2006 (Monitorul Oficial, 9 iunie 2006, nr.87-90, p. II, art. 644);
34. Rusu G., Galețchi A., Popovici P., și al. *Boli infecțioase la copii*, Chișinău, 2004, 359 p.;
35. Spînu C., Iarovoi P., Holban T.; Cojuhari L., *Hepatita virală B*. Chișinău, 2008, 200 p.;
36. Spînu C., Rîmiș C., Prisăcari V., Iarovoi P., Isac M., et all. *Etiologia, epidemiologia, tabloul clinic, diagnosticul, tratamentul și profilaxia hepatitei virale B, C și D*. Indicații metodice, Chișinău, 1998, p. 42;
37. Streinu–Cercel A., Popescu G. A., *Recomandări pentru diagnosticul și terapia infecțiilor cu virusuri hepatitice B, C și D*. Revista română de boli infecțioase. 2001, vol. 4, N. 1, p. 21-38;
38. Tănăsescu C., *Boli ale ficatului și pancreasului*. București: ed. II, p. 270;
39. Голбан Т, Чешик С., Моргунов К., *Сравнительная клиническая эффективность препаратов интерферона у больших острым вирусным гепатитом В*. В кн. «Гепатиты В,С и Д. Проблема изучения, диагностики, лечения и профилактики М. 1995, с. 70;
40. Ивашкин В.Т. *Болезни печени и желчевыводящих путей*. – Москва, 2002: 492;
41. Малый В. П., И др. *Динамика провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в патогенезе HBV- инфекции*, Вирусный гепатит В – диагностика, лечение и профилактика. Москва: Тезисы российской науч. Практ. Конф. 2004;
42. Pîntea V. Hepatitele virale acute și cronice. Actualități. Chișinău, 2009, 224 p.
43. Spînu C. Iarovoi P. Holban T., Hepatita virală B (etiologie, epidemiologie, diagnostic, tratament și profilaxie, Chișinău 2008
44. Viorel Prisacaru, Manual Epidemiologie specială, Chișinău, 2015
45. Victor Pântea, hepatitele virale acute și cronice (etiologie, epidemiologie, patogenie, tabloul clinic, diagnostic, tratament și profilaxie), Chișinău 2014
46. C. Spînu, T. Holban, V. Guriev Hepatitele virale și HIV, Chișinău, 2013
47. Ghid practic "Siguranța injectiilor". Chișinău 2015. 42 pagini

48.