

ASOCIAȚIA ECONOMIE, MANAGEMENT
ȘI PSIHOLOGIE ÎN MEDICINĂ
THE ECONOMY, MANAGEMENT AND
PSYCHOLOGY ASSOCIATION IN MEDICINE

SĂNĂTATE PUBLICĂ,
ECONOMIE
ȘI MANAGEMENT ÎN MEDICINĂ

PUBLIC HEALTH, ECONOMY AND
MANAGEMENT IN MEDICINE

revistă științifico-practică
fondată în anul 2003

scientific-practical review
founded in 2003

6(45)/2012

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C
LA ADULT

Protocol clinic național

Chișinău • 2012

Revista a fost înregistrată la Ministerul Justiției al Republicii Moldova la 18-07-2003.
Certificat de înregistrare nr. 145.

Prin hotărârea comună a Consiliului Suprem pentru Știință și Dezvoltare Tehnologică al AȘM și a Consiliului Național de Acreditare și Atestare din 30.04.2009, revista este inclusă în categoria **B** a publicațiilor de profil pentru publicarea rezultatelor cercetărilor științifice din tezele de doctorat în domeniile medicină, farmacie, economie și psihologie.

Articolele prezentate sunt recenzate de către specialiștii în domeniile respective.

Cofondatori:

Centrul Național de Sănătate Publică
Centrul Național de Management în Sănătate

Colegiul de redacție Editorial Board

Redactor-șef Editor in Chief

CONSTANTIN EȚCO

Membri Members

Ion Bahnarel – redactor-șef adjunct

Dumitru Tintiuc – redactor-șef adjunct

Mihai Magdei,

Mihai Ciocanu, Mihai Moroșanu

Secretar Secretary

Ludmila Goma

Consiliul de redacție

Ion Ababii
Constantin Andriuța
Grigore Belostecinic
Mircea Buga
Eugen Diug
Emil Anton (Iași)
Ludmila Ețco
Grigore Friptuleac
Stela Gheorghiiță
Ștefan Gheorghiiță
Victor Ghicavâi
Gheorghe Ghidirim
Eva Gudumac

Vladimir Hotineanu
Constantin Iavorschi
Vladimir Kucerenko (Moscova)
Iuri Lisițân (Moscova)
Oleg Lozan
Ion Mereuță
Ion Moldovanu
Benoit Nautre (Franța)
Nicolai Opopol
Gheorghe Paladii
Valeriu Pantea
Iurie Pânzaru
Mihai Popovici

Editorial council

Viorel Prisacari
Yousif Rahim (Italia)
Andrei Roșca
Valeriu Rudic
Victor Savin
Constantin Spânu
Ion Șalaru
Boris Topor
Teodor Tulcinschi (Israel)
Georghe Țăbărnă
Teodor Țârdea
Brigitha Vlaicu (Timișoara)
Ana Volneavski
Victor Vovc

Autorii poartă toată responsabilitatea pentru conținutul articolelor publicate.

Editura *Epigraf S.R.L.*
2012, str. București 60, of.11, Chișinău
tel./fax 22.85.87, e-mail: epigraf@mtc.md

Redactor literar – *Larisa Erșov*
Redactor limba engleză – *Corina Erșov*
Machetare computerizată – *Anatol Timotin*
Asistență computerizată – *Rodica Fărâmbă*
Coperta – *Iulian Grosu*

Conținutul revistei poate fi consultat pe adresa: www.public-health.md, www.cnsp.md

Adresa redacției:

Bd. Ștefan cel Mare 194^a (blocul 4, et. 4)
MD-2004, Chișinău, Republica Moldova
Telefon: (3732) 22-63-56, 20-52-15. Fax: 24-23-44
E-mail: economiemanagement@yahoo.com

CUPRINS

SĂNĂTATE PUBLICĂ

IULIANNA LUPAȘCO Optimizarea metodei de diagnosticare a insulinoresistenței în hepatita cronică virală C, folosind testul cu eufilină și glucoză	4
INA ROMANCIUC Rolul factorilor psihoemoționali în monitoringul pacienților cu hepatită cronică virală C	9

CONTENTS

PUBLIC HEALTH

IULIANNA LUPAȘCO Optimization of diagnosis method of insulinoreistance in chronic viral hepatitis C using the euphylline and glucose stimulating test.....	4
INA ROMANCIUC The role of psychoemotional factors in monitoring of chronic viral hepatitis C patients	9

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C LA ADULT PROTOCOL CLINIC NAȚIONAL

CUPRINS

Abrevierile folosite în document	17	C.2.4.3.1. Scheme de investigații paraclinice.....	32
PREFAȚĂ	18	C.2.4.3.2. Descrierea metodelor și a tehnicilor.....	35
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	18	C.2.4.3.2.1. <i>Evaluarea fazei infecției virale C</i>	35
A.1. Diagnosticul: hepatita cronică virală C la adult.....	18	C.2.4.3.2.2. <i>Evaluarea severității bolii hepatice</i>	36
A.2. Codul bolii (CIM 10).....	18	C.2.4.3.2.3. <i>Metode instrumentale în diagnosticul HCV C</i>	37
A.3. Utilizatori.....	18	C.2.4.4. Diagnostic diferențial	38
A.4. Scopurile protocolului	19	C.2.4.5. Criterii de spitalizare	38
A.5. Data elaborării protocolului.....	19	C.2.4.6. Tratamentul HCV C	39
A.6. Data actualei revizurii.....	19	C.2.4.6.1. Modificarea comportamentului.....	39
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale per- soanelor care au participat la elaborarea protocolului.....	19	C.2.4.6.2. Terapie medicamentoasă.....	39
A.8. Definiții folosite în document.....	20	C.2.4.6.2.1. <i>Scheme de tratament pentru HCV C</i>	39
A.9. Informație epidemiologică.....	20	C.2.4.6.2.2. <i>Principii de tratament medicamentos</i>	41
B. PARTEA GENERALĂ.....	21	C.2.4.6.2.2.1. <i>Tratament antiviral</i>	41
B.1. Nivel de asistență medicală primară	21	C.2.4.6.2.2.2. <i>Tratament cu hepatoprotectori</i>	46
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu.....	23	C.2.4.7. Supravegherea pacienților	47
B.3. Nivel de asistență medicală spitalicească.....	24	C.2.6. Complicații	48
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	26	D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	49
C.1.1. Algoritmul terapeutic al pacientului cu HCV C, ghidat de răspunsul virusologic, pentru pacienții cu genotipul 1	26	D.1. Instituții de asistență medicală primară	49
C.1.2. Algoritmul terapeutic al pacientului cu HCV C ghidat de răspunsul virusologic, pentru pacienții cu genotipurile 2 și 3.....	26	D.2. Instituții / secții de asistență medicală specializată de ambulatoriu.....	49
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	26	D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de terapie și secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale	50
C.2.1. Clasificarea HCV C.....	26	D.4. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de gastrologie / hepatologie ale spitalelor municipale și republicane; IMSP Spitalul Clinic Republican, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”	50
C.2.2. Factori de risc	29	E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	51
C.2.3. Screeningul HCV C	30	ANEXE.....	53
C.2.4. Conduita pacientului cu HCV C	31	Anexa 1. <i>Principiile alimentației raționale</i>	53
C.2.4.1. Anamneză.....	31	Anexa 2. <i>Ghidul pacientului cu HCV C</i>	53
C.2.4.2. Examen clinic.....	32	BIBLIOGRAFIE.....	55
C.2.4.3. Investigații paraclinice	32		

OPTIMIZAREA
METODEI DE DIAGNOSTICARE
A INSULINOREZISTENȚEI ÎN
HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C, FOLOSIND
TESTUL CU EUFILINĂ ȘI GLUCOZĂ

Iulianna LUPAȘCO,

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae
Testemițanu, Clinica Medicală nr. 4 Gastroenterologie

Summary

Optimization of diagnosis method of insulinoreistance in chronic viral hepatitis C using the euphylline and glucose stimulating test

In the last decades there are many discussions about inter-relations between chronic viral hepatitis C (CVHC) and insulinoreistance (IR), that may be appreciated with the index HOMA. There were investigated 39 patients with CVHC in different phases of viral infection, with various transaminases activities. We used modified indexes HOMA and Caro a jeun at the 60th and 120th minutes after stimulation with glucose and euphylline (GET). We determined that HOMA-GET and Caro-GET are sensible in appreciating of IR. There are links between the IR and phases of viral infection C and transaminases (ALT, AST) activities. In active viral infection and high transaminases levels the more important abnormalities of HOMA and Caro indexes were appreciated at 120th minutes of GET. The proposed method is simple and may increase the quality of IR determination in CVHC, and as a result contributes to the early IR correction and the improvement of the disease prognosis.

Key words: viral hepatitis C, insulinoreistance, HOMA index, Caro index, glucose and euphylline test.

Резюме

Оптимизация диагностического метода определения инсулинорезистентности при хроническом вирусном гепатите С, используя эуфиллин-глюкозный нагрузочный тест

В последние десятилетия в литературе обсуждается взаимосвязь между хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) и инсулинорезистентностью (ИР), определяемой индексом НОМА. Было обследовано 39 пациентов с ХВГС в различных фазах вирусной инфекции, с различной степенью активности печеночного процесса. Для определения ИР использовались модифицированные индексы НОМА и Саго натощак и в динамике оригинального эуфиллин-глюкозного нагрузочного теста (ЭГТ). Выявлена высокая чувствительность НОМА-ЭГТ и Саго-ЭГТ при определении ИР. Обнаружена взаимосвязь между показателями ИР с фазами вирусной инфекции и активностью трансаминаз (АЛТ, АСТ). В активной фазе вирусной инфекции и при высокой степени активности печеночного процесса наиболее значимые изменения показателей НОМА-ЭГТ и Саго-ЭГТ наблюдались на 120 мин. нагрузочного теста. Предложенный метод прост и может существенно улучшить качество определения ИР при ХВГС, что позволит провести своевременную коррекцию данного состояния и улучшить прогноз заболевания.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, инсулинорезистентность, индекс НОМА, индекс Саго, нагрузочный эуфиллин-глюкозный тест.

Introducere

Patologia ficatului, condiționată de infecția cronică cu virusul hepatitei C, este una dintre cauzele foarte frecvente de dezvoltare a cirozei hepatice. Numărul persoanelor infectate cu virus hepatic în lume se estimează la 180 milioane de oameni. Prevalența hepatitei cronice virale C (HCV C) pe globul pământesc variază de la 1% și mai puțin până la 10% și mai mult. În 70% cazuri, după suportarea hepatitei virale acute C procesul se cronicizează și, în rezultat, la 20-30% dintre infectați într-un interval de 20-30 de ani se va dezvolta ciroza hepatică (CH) (OMS, 2007). Incidența anuală de hepatocarcinom este de circa 5%. În Republica Moldova, incidența și prevalența HCV C la 100 mii de locuitori a crescut evident din anul 2005 (21,6 și 106,4) până în anul 2009 (31,1 și 210,0 corespunzător).

În majoritatea cazurilor, infecția hepatică virală C (IHVC) progresează lent, dar sunt factori care accelerează transformarea HCV C în CH. Dintre factorii de progresare a HCV C, majoritatea savanților evidențiază trei grupe [1]:

- I. *Factorii legați de virus:* încărcătura virală înaltă, genotipul virusului C.
- II. *Factorii de gazdă:* sexul masculin, infectivitatea în vârsta înaintată, rasa afroamericană, predispoziția genetică (polimorfism de gene IL28B), activitatea procesului hepatic, răspunsul imun suficient al pacientului infectat, durata infecției virale C, steatoza hepatică, steatohepatita, gradul fibrozei etc.
- III. *Factorii de mediu:* alcoolul, drogurile, coinfecția cu virusul hepatic B, HIV, cantitate de fier înaltă în sânge etc.

În ultimii ani, către grupul II este atribuită și insulinorezistența (IR), care interferează strâns cu steatoza hepatică/steatohepatita ulterioară și cu fibroza hepatică. Care este semnificația IR și care sunt consecințele acesteia? Definiția insulinorezistenței actualmente acceptată presupune o stare caracterizată de necesități crescute de insulină (până la 200 Un nictemeral) pentru asigurarea unui răspuns metabolic adecvat, capabil să mențină un nivel normal al glicemiei și să evite starea de cetoacidoză [2].

Organismul sănătos răspunde postprandial prin hiperinsulinemie. Aceasta, la rândul său, inhibă procesele de gluconeogeneză, suprimă lipoliza la nivelul țesutului adipos, sporind concomitent captarea glucozei de către mușchi și țesutul adipos. În condiții de foame, crește concentrația hormonilor antiinsulinici (glucagonului, epinefrinei etc.), se activează lipoliza și producerea glucozei. Supraalimentația și consecința acesteia – obezitatea – dereglează producerea și depozitarea la nivelul ficatului a glucozei mediate de insulină. Hiperglicemia rezultantă stimulează activitatea aparatului β -insular al pancreasului și eliberarea insulinei în cantități crescute; ulterior crește aportul acizilor grași spre ficat și dezvoltarea steatozei hepatice [3, 4, 5].

Insulinorezistența participă atât la apariția obezității și steatozei hepatice, cât și la dezvoltarea sindromului metabolic, a diabetului zaharat, afecțiunilor cardiovasculare, polichistozei ovariene [2, 4, 6].

Cercetările efectuate în ultimii ani au demonstrat că IR poate accelera dezvoltarea fibrozei hepatice, chiar și în lipsa steatozei la persoanele cu infecție cu virus hepatic C și fără tulburări ale metabolismului glucidic. Moucari R. et al. au investigat 462 de pacienți cu HCV C fără diabet zaharat și în 32% cazuri au determinat IR, iar din 145 de pacienți cu HCV C la 15%, concomitent cu insulinorezistența, au fost determinate niveluri crescute ale ARN viral, activități înalte/moderate ale procesului inflamator în ficat și fibroză importantă, dar în lipsa sindromului metabolic. [7]

Astfel, IR este un factor precipitant independent, capabil să agraveze evoluția și să accelereze progresarea fibrozei în HCV C până la CH.

Studierea răspândirii IR în populația generală a estimat o prevalență de 3% [8].

Insulinorezistența poate fi determinată prin metode directe și indirecte. Metode directe (exogene) sunt testul de toleranță insulinică, testul insulinic de suprimare și clamp-testul hiperinsulinic euglicemic, considerat „standard de aur” în cuantificarea IR. Aceste metode au la bază infuzii intravenoase de insulină, cu aprecierea efectului asupra metabolismului glucozei. Neajunsul acestor metode constă în invazivitate și complexitate, ele sunt costisitoare și nu pot fi recomandate pentru utilizare pe larg în practica de rutină. În scopuri clinice, se recurge de obicei la determinarea valorilor glicemiei și a insulinei a jeun și/sau la 120 minute după proba perorală de toleranță la glucoză. Un indice de înaltă informativitate utilizat pe larg este indexul HOMA (Homeostasis Model Assessment). Modelul de homeostază derivă din ipoteza conform căreia la persoanele sănătoase până la vârsta de 35 de ani, cu masă corporală normală, funcția celulelor β pancreatice constituie 100%, iar

indexul IR este apreciat ca o unitate (IR=1). Există presuposiția că valorile numerice ale indexului HOMA sunt invers proporționale sensibilității la insulină.

Astfel, **HOMA IR** se calculează din:

$$\frac{\text{Glicemia bazală (mmol/l)} \times \text{Insulina concentrația bazală (MkUn/ml)}}{22,5}$$

Într-un studiu care a inclus 490 de persoane fără semne clinice de boală au fost determinate valori medii ale indexului HOMA-IR de $2,7 \pm 0,1$ [9].

Experții Grupului European de Studiere a IR (EGIR) au propus, ca metodă indirectă și simplă de cuantificare a IR, determinarea concentrației a jeun a insulinei la pacienții fără diabet zaharat.

Sindromul de insulinorezistență se va stabili în cazurile de hiperinsulinemie și prezența a 2 sau mai multe dintre următoarele criterii:

- hiperglicemie a jeun $\geq 6,1$ mmol/l în sângele capilar;
- dislipidemie cu scăderea fracției HDL colestero-linice $< 1,0$ mmol/l și/sau administrare permanentă de preparate hipolipemiente;
- trigliceridele $\geq 1,7$ mmol/l;
- obezitate de tip abdominal, caracterizată prin circumferința la nivelul taliei ≥ 94 cm la bărbați și ≥ 80 cm la femei;
- hipertensiune arterială cu valori sistolice > 140 mmHg și/sau diastolice ≥ 90 mmHg și/sau administrare permanentă de preparate hipotensive [8].

Material și metode de cercetare

Au fost investigați 39 de pacienți cu hepatică cronică virală C (HCV C) genotip 1b, dintre care 23 de bărbați (58,97%) și 16 femei (41,03%). Persoanele sub vârsta de 40 de ani au constituit 46,15% (18) și cu vârsta mai mare de 40 de ani – 53,85% (21). Toți pacienții au avut valori normale ale tensiunii arteriale. Majoritatea bolnavilor – 69% (27) – au fost normoponderali. Bolnavii au fost repartizați în două grupuri în funcție de faza infecției virale: grupul I – HCV C în faza reactivării infecției (24) și grupul II – HCV C în faza latentă (15). Grupul de control a fost constituit din 39 de persoane practic sănătoase, fără anamnezic ereditar precar.

Diagnosticul HCV C a fost efectuat prin metode clinice, de laborator și instrumentale complexe. Au fost studiate markerii serologici pentru infecțiile HCV, HBV, HDV prin metoda imunoenzimatică, folosind seturi ELISA. Pacienții cu anti-HCV pozitivi au fost testați pentru determinarea ARN HCV prin metoda PCR calitativă și/sau cantitativă (încărcătura virală).

Metabolismul glucidic a fost studiat prin determinarea valorilor glicemiei (metoda glucozo-oxidatică) și a concentrației insulinei (metoda radioimună cu seturi *Ced-Sorin*, Franța-Italia) a jeun și în dinamica testului peroral cu glucoză (50,0 g) și eufilină (0,5),

dizolvate în 150 ml apă. Această metodă de stimulare a fost brevetată de autori. Testul de provocare cu glucoză și eufilină (TGE) se bazează pe inhibarea fosfodiesterazei și activarea 3,5-AMPC, activator intracelular universal al insulinei. Glucoza stimulează secreția insulinei de către celulele β -pancreatice.

Astfel, calcularea indexului HOMA s-a efectuat nu numai a jeun, dar și în dinamica testului TGE la intervale de 60 și 120 de minute după stimulare.

Concomitent, la toți pacienții incluși în studiu a fost determinat și indexul Caro F (raportul glicemiei, mmol/l către insulină, μ U/ml). Insulinorezistența în baza indexului Caro, conform datelor din literatură (stabilirea criteriilor IR după cercetarea a 490 de persoane sănătoase), este apreciată la valorile de $0,59 \pm 0,02$ [9,10].

Rezultate obținute

În studiul nostru indicii HOMA și Caro au fost apreciați la toți pacienții cu HCV C din ambele grupuri și la persoanele sănătoase din lotul-martor (LM) atât a jeun, cât și în dinamica testului glucozo-eufilinic (TGE). Rezultatele căpătate au fost analizate paralel cu studierea activității transaminazelor hepatice (ALT, AST).

Tabelul 1 ilustrează valorile numerice ale indicilor HOMA și Caro în dinamica TGE la pacienții cu HCV C în faza latentă a infecției virale.

Tabelul 1

Valorile indicilor de activitate (ALT, AST), ale glicemiei, insulinei și ale indicilor de insulinorezistență (HOMA și Caro) a jeun și în dinamica testului de stimulare cu glucoză și eufilină la pacienții cu HCV C în faza latentă a infecției virale

Parametrii studiați	A jeun	60 min. TGE	120 min. TGE
Glicemia, mmol/l	4,10 \pm 0,23	5,66 \pm 0,35	4,25 \pm 0,12
Insulina, mkUn/ml	8,94 \pm 2,49	40,75 \pm 5,70 *	37,09 \pm 4,22 **
HOMA-IR-TGE	1,63 \pm 0,02	10,25 \pm 0,08 *	7,00 \pm 0,04 **
Caro-TGE	0,46 \pm 0,09	0,14 \pm 0,06	0,11 \pm 0,02 **
ALT, mmol/h.l	0,73 \pm 0,22	0,94 \pm 0,22	0,68 \pm 0,17
AST, mmol/h-l	0,35 \pm 0,09	0,65 \pm 0,11	0,46 \pm 0,12

Notă: * – $p < 0,05$, diferență veridică în comparație cu parametrul similar apreciat în lotul-martor;

** – $p < 0,01$, diferență veridică în comparație cu parametrul similar apreciat în lotul-martor.

Tabelul 2

Valorile indicilor de activitate (ALT, AST), ale glicemiei, insulinei și ale indicilor de insulinorezistență (HOMA și Caro) a jeun și în dinamica testului de stimulare cu glucoză și eufilină la pacienții cu HCV C în faza de reactivare a infecției virale

Parametrii studiați	A jeun	60 min. TGE	120 min. TGE
Glicemia, mmol/l	4,20 \pm 0,17	4,96 \pm 0,08	4,72 \pm 0,11
Insulina, mkUn/ml	19,31 \pm 2,56 **	36,5 \pm 3,51 **	51,77 \pm 5,61 **

HOMA-IR-TGE	3,60 \pm 0,02 **	8,04 \pm 0,04 **	10,86 \pm 0,05 **
Caro-TGE	0,22 \pm 0,06	0,13 \pm 0,22	0,09 \pm 0,01 *
ALT, mmol/h.l	2,19 \pm 0,27 **	3,04 \pm 0,23 **	2,71 \pm 0,36 **
AST, mmol/h-l	1,32 \pm 0,18 **	2,16 \pm 0,21 **	1,65 \pm 0,19 **

Notă: * – $p < 0,05$, diferență veridică în comparație cu parametrul similar apreciat în lotul-martor;

** – $p < 0,01$, diferență veridică în comparație cu parametrul similar apreciat în lotul-martor.

Tabelul 3

Valorile indicilor de activitate (ALT, AST), ale glicemiei, insulinei și ale indicilor de insulinorezistență (HOMA și Caro) a jeun și în dinamica testului de stimulare cu glucoză și eufilină la persoanele sănătoase din lotul-martor

Parametrii studiați	A jeun	60 min. TGE	120 min. TGE
Glicemia, mmol/l	3,91 \pm 0,09	5,95 \pm 0,14	4,17 \pm 0,11
Insulina, mkUn/ml	8,13 \pm 0,60	26,05 \pm 1,02	9,85 \pm 0,78
HOMA-IR-TGE	1,42 \pm 0,0002	6,89 \pm 0,006	1,83 \pm 0,003
Caro-TGE	0,48 \pm 0,15	0,23 \pm 0,13	0,42 \pm 0,16
ALT, mmol/h.l	0,43 \pm 0,03	0,77 \pm 0,03	0,42 \pm 0,04
AST, mmol/h-l	0,30 \pm 0,03	0,58 \pm 0,04	0,32 \pm 0,03

Discuția rezultatelor obținute

Din datele tabelelor 1 și 2, se observă dinamica variată a activității transaminazelor, a concentrației de insulină și a indicilor care reflectă insulinorezistența (HOMA și Caro) a jeun și în dinamica TGE.

La pacienții cu HCV C în faza latentă a infecției virale, în urma stimulării cu eufilină și glucoză, se apreciază o creștere veridică a indexului HOMA la 60 și 120 min. ale probei ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Indexul Caro în acest grup de pacienți comportă scăderi importante la 120 min. ale TGE ($p < 0,01$). Cu toate acestea, în probele prelevate a jeun în acest grup de pacienți, atât HOMA, cât și Caro nu s-au deosebit de parametrii similari obținuți la persoanele sănătoase din lotul-martor.

Cele mai importante modificări ale activității transaminazelor ALT și AST ($p < 0,01$; $p < 0,01$; $p < 0,01$) și ale concentrației de insulină ($p < 0,01$; $p < 0,01$) s-au apreciat la pacienții în faza de reactivare a infecției cu virus hepatic C, în special la 60 și 120 minute ale probei de stimulare cu glucoză și eufilină (TGE). În ce privește indexul HOMA-TGE, cele mai semnificative diferențe s-au determinat la 120 minute ale testului ($p < 0,01$), concomitent cu scăderea indexului Caro la același interval de timp ($p < 0,05$).

Rezultatele obținute sugerează existența interrelației gradului de activitate a infecției virale C, severității procesului patologic în ficat cu expresivitatea insulinorezistenței (IR). În opinia savanților, creșterea valorilor indexului HOMA ≥ 3 este în favoarea existenței stării de insulinorezistență. Menținerea

homeostazei glicemice normale este determinată de 3 procese de bază [7]:

1. secreția insulinei de către celulele β -pancreatice;
2. stimularea captării glucozei de către ficat din intestin și de către țesuturile periferice musculare;
3. inhibiția producerii de glucoză.

Țesutul adipos, implicat în utilizarea unei porții mici de glucoză (4-5%), joacă, totuși, un rol important în menținerea homeostazei glicemice în organism.

În condițiile insulinoresistenței periferice, se dezvoltă o serie de stări metabolice nedorite: inhibarea inadecvată a lipolizei cu hiperinsulinemie rezultantă și în creștere, sporește afluxul acizilor grași spre ficat și cantitatea de trigliceride în țesutul hepatic. Insulinoresistența hepatică se suprapune celei periferice, dezvoltându-se steatoza hepatică, diabetul zaharat de tipul 2 [6]. De asemenea, la pacienții cu obezitate viscerală infecția cu virus hepatic C reprezintă un factor de risc pentru dezvoltarea insulinoresistenței. În opinia majorității savanților, apariția IR depinde de genotipul virusului C [11, 12]. Genotipul 3 se caracterizează prin steatoză hepatică asociată cu infecția virală, care regresează sub tratament antiviral. Infecția cu genotip 1, de obicei, evoluează cu steatoză hepatică metabolică, determinată de mecanisme patogenice complexe și discutabile [3, 5, 13].

Virusul hepatic C se poate implica în cascada insulinică, influențând metabolismul glucozei la persoanele infectate. Această ipoteză a fost confirmată de cercetări [14] care au inclus 121 de pacienți cu HCV C și 137 de voluntari, comparabili după vârstă, sex, indexul masei corporale, grosimea plicei adipoase. Autorii au demonstrat că creșterea indexului HOMA la pacienții cu HCV C este în legătură cu caracteristicile diabetogene ale virusului hepatic C. Rezultatele cercetărilor sugerează prezența insulinoresistenței, exprimată prin creșterea indexului HOMA, în HCV C deja la etapele inițiale, atunci când fibroza încă lipsește sau este minimală [3, 15], ceea ce corespunde cu datele obținute de noi la investigarea pacienților cu HCV C în faza latentă a infecției virale.

Prezența insulinoresistenței la bolnavii de HCV C genotipurile 1 și 4, fără sindrom metabolic și în lipsa fibrozei avansate, în cazurile de viremie înaltă și activitate necroinflamatorie moderată a fost raportată de o serie de savanți în hepatologie [7, 12].

Experimental s-a demonstrat că proteina core a virusului hepatitei C posedă potențial de inhibiție directă asupra substratului 142 al receptorilor insulini [16]. A fost arătat că bolnavii care nu au obținut

un răspuns virusologic stabil se caracterizează prin nivel înalt al receptorilor de suprimare a semnalului citokinic (SOCS-3), ce au capacitatea de promoție a degradării proteosomale IRS-1 (substrat insulenic-1) [3, 11, 17]. Supresorii aparținând la familia SOCS sunt, de asemenea, inhibitori fiziologici ai STAT-1 (receptor-cheie, implicat în răspunsul adecvat la alfa-interferon). Se presupune că expresia proteinei core a virusului C alterează semnalul insulenic postreceptor prin interacțiunea lui cu P28 (proteină a activității proteosomale). Inhibarea expresiei normalizează sensibilitatea față de insulină prin activarea semnalului Akt pe calea principală hepatică a semnalului insulenic postreceptor [12]. Astfel, virusul hepatitei C genotip 1b induce SOCS-3, inducând degradarea proteosomale IRS $\frac{1}{2}$ și alterează semnalul insulenic.

Aceste rezultate experimentale corelează cu datele clinice, care au demonstrat reducerea IRS-1 fosforilării în biopsatul hepatic la pacienții cu HCV C care nu au primit tratament antiviral [18]. Totodată, s-a observat creșterea sensibilității față de insulină la bolnavii cu răspuns virusologic susținut după tratamentul cu preparate antivirale, concomitent cu creșterea nivelului IRS-1 și IRS-2 în biopsatele hepatice [16].

Majoritatea autorilor consideră că insulinoresistența și/sau diabetul zaharat tip II, steatoza hepatică reprezintă factori independenți predictivi pentru dezvoltarea fibrozei hepatice, în special la pacienții cu HCV C genotip 1 [13]. Studiul efectuat de noi a inclus bolnavii cu HCV C genotip 1b, caracteristic pentru Republica Moldova. În majoritatea cazurilor, ei au fost normoponderali, nu aveau steatoză hepatică, cu toate acestea, insulinoresistența (IR) a fost depistată folosind indici HOMA și Caro, în special în dinamica stimulării cu glucoză și eufilină la intervale de 60 și 120 de minute. Acest fapt demonstrează, cel mai probabil, implicarea mecanismelor hepatice în dezvoltarea insulinoresistenței. A fost stabilită dependența expresivității IR de activitatea procesului inflamator în ficat și de faza infecției virale – cu cât evoluția bolii este mai severă, cu atât au fost mai deviate valorile numerice ale indicilor menționați (HOMA-TGE și Caro-TGE). Acest fenomen, cu mare probabilitate, va influența progresarea rapidă a bolii în grupul II de pacienți.

În prezent există date care demonstrează existența la bolnavii cu HCV C a legăturilor reciproce dintre IR, activitatea procesului inflamator în ficat și fibroză [19]. În opinia acestor savanți, IR este indusă nu atât de virusul C, ci depinde mai mult de activitatea procesului inflamator hepatic (creșterea GGTP), de prezența steatozei (creșterea trigliceridelor) și de fibroza hepatică. În acest context, GGTP este inter-

pretată ca un marker suplimentar al expresiei TNF α mRNA la bolnavii cu HCV C [20].

Din cele relatate, este evident că depistarea insulinorezistenței la pacienții cu HCV C este importantă sub aspect teoretic, dar are și o valoare clinică semnificativă. Astfel, diagnosticul timpuriu și corecția timpurie a IR în HCV C vor ameliora starea bolnavilor și evoluția bolii ficatului, dar și vor încetini progresarea acesteia până la ciroza hepatică.

Concluzii:

1. Modificarea indicilor de cuantificare a insulinorezistenței – HOMA și Caro – prin determinarea parametrilor în dinamica testului de stimulare cu glucoză și eufilină (TGE) a majorat semnificația lor de diagnostic.

2. În HCV C în faza latentă a infecției virale, depistarea insulinorezistenței (IR) cu ajutorul indicilor HOMA și Caro a fost posibilă numai la intervale de 60 și 120 minute ale probei TGE.

3. Cele mai importante devieri ale valorilor HOMA-TGE și Caro-TGE au fost apreciate la pacienții cu HCV C în faza de reactivare a infecției, a jeun și în dinamica TGE la 120 minute, comparativ cu persoanele sănătoase din lotul-martor și cu bolnavii cu HCV C în faza latentă a infecției virale C.

4. La pacienții cu HCV C a fost apreciată interrelația activității transaminazelor ALT, AST cu faza infecției virale, a fazei infecției virale cu expresivitatea insulinorezistenței apreciate prin HOMA-TGE și Caro-TGE, în special în faza reactivării virale.

5. Implementarea indicilor modifi cați HOMA și Caro în dinamica TGE va permite diagnosticarea insulinorezistenței la etapele ei timpurii și va ameliora semnificativ evoluția HCV C.

Bibliografie

1. Samuel D., Day C., Galle P.R. *EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection*. In: J. Hepatology, 2011; 55(2): 1-20.
2. Kahn B.B., Filer J.S. *Obesity and insulin resistance*. In: J. Clin. Invest., 2000; 106: 473-481.
3. Machado M.V., Cortez-Pinto H. *Insulin resistance and steatosis in chronic hepatitis C*. In: Annals of Hepatology, 2009; 8(1): Suppl. S67-S75.
4. Lonardo A., Lombardini S., Scaglioni F. et al. *Hepatitis steatosis and insulin resistance: does etiology make a difference?* In: J. Hepatol., 2006; 44: 190-196.
5. Eguchi I., Eguchi T., Muzuta T. et al. *Visceral fat accumulation and insulin resistance are important factors in nonalcoholic fatty liver disease*. In: J. Gastroenterol., 2006; 42: 462-469.
6. Bugianesi E., Mc Cullough A.J., Marchesini G. *Insulin Resistance: A Metabolic Pathway to Chronic Live Disease*. In: Hepatology, 2005; 42: 987-1000.

7. Mouchari R., Asselah T., Cazals-Hatem D. et al. *Insulin resistance in chronic hepatitis C: association with genotypes 1 and 4, serum HCV RNA level, and liver fibrosis*. In: Gastroenterology, 2008; 134 (2): 416-423.
8. Beck-Nielsen H. *General Characteristics of the insulin resistance syndrome: prevalence and heritability*. European Group for the study of Insulin Resistance Drugs (EGIR), 1999, 58, suppl 1: 7-10, discussion: 75-82.
9. Yeni-Komshian H., Carantoni M., Abbasi F., Reaven G.M. *Relationship Between Several Surrogate Estimates of insulin Resistance and Qualification of Insulin-Mediated Glucose Disposal in 490 Healthy Nondiabetic Volunteers*. In: Diabetes Care, 2000; 23: 171-175.
10. Caro F. *Insulin resistance in obese and nonobese man*. In: J. Clin. Endocrinol. Metab., 1991; 73: 691-695.
11. Paziienza V., Clement S., Pugnale P. et al. *The hepatitis C virus core protein of genotype 3 and 1b down-regulates insulin receptor substrate 1 through genotype-specific mechanisms*. In: J. Hepatology, 2007; 45: 1164-1171.
12. Brent A., Neuschwander-Tetri. *Hepatitis C virus Induced Insulin Resistance: Not All Genotypes Are the Same*. In: Gastroenterology, 2008, 134 (2): 619-622.
13. Leandro I., Mania A., Hui J. et al. *The relationship between hepatic steatosis, inflammation and fibrosis in chronic hepatitis C: a meta-analysis of individual patient data*. In: Gastroenterology, 2006; 130: 1636-1642.
14. Hui J.M., Sud A., Farrell G.C. et al. *Insulin resistance is associated with chronic hepatitis C and virus infection fibrosis progression*. In: Gastroenterology, 2003; 125: 1695-1704.
15. Lecube A., Genesca J., Hernandez C., Simo R. *Proinflammatory cytokines, insulin resistance and insulin secretion in chronic hepatitis C patients*. In: Diabetes Care, 2006; 29: 1096-10101.
16. Kawaguchi T., Ide T., Taniguchi E. et al. *Clearance of HCV improves insulin resistance, beta/cell function, and hepatic expression of insulin receptor substrate 1 and 2*. In: Am. J. Gastroenterol., 2007; 102: 570-576.
17. Walsh M.J., Jonson J.R., Richardson M.M. et al. *Non-response to antiviral therapy is associated with obesity and increased hepatic expression of suppressor of cytokine signaling 3 (SOCS-3) in patients with chronic hepatitis C genotyp 1*. In: Gut, 2006; 55: 529-535.
18. Aytug S., Reich D., Sapiro L.E. et al. *Impaired IRS-1/P13-kinase signaling in patients with HCV: a mechanism for increased prevalence of type 2 diabetes*. In: Hepatology, 2003; 38: 1384-1392.
19. Tanaka N., Nagaya T., Komatsu M. et al. *Insulin resistance and hepatitis C virus: a case-control study of non-obese non-alcoholic, and non-steatotic hepatitis virus carriers with persistently normal serum aminotransferase*. In: Liver International, 2008, ISSN 1478-3223: 1104-1111.
20. Taliani G., Badolato M.C., Nigro G. et al. *Serum concentration of γ -GT is a surrogate marker of hepatic TNF α mRNA expression in chronic hepatitis C*. In: Clin. Immunol., 2002; 105: 279-285.

Coordonate: +37322205539
E-mail: flowercat_2004@yahoo.com

ROLUL FACTORILOR PSIHOEMOȚIONALI ÎN MONITORINGUL PACIENȚILOR CU HEPATITĂ CRONICĂ VIRALĂ C

Ina ROMANCIUC,
USMF Nicolae Testemițanu,
Clinica Medicală nr. 4 Gastroenterologie

Summary

The role of psychoemotional factors in management of chronic viral hepatitis C patients

Chronic viral hepatitis C is characterized by high comorbidity with depressive symptoms that affect patient's quality of life. In this study we have examined associations between depression, clinical presentation, liver process activity, quality of life in HCVC. The study included 42 patients with chronic viral hepatitis C. We analyzed clinical and biochemical parameters, psychometric testing appreciated the presence and degree of depression (Hamilton test), the quality of life was revealed using SF-36. All patients' data were compared with results from the control group - 29 healthy individuals. In this study we determined the high comorbidity of chronic hepatitis C with depression (85%), which was responsible for the clinical presentation. HCVC people with depression tended to negate the effects of previous treatments, showing a lower satisfaction with health care in the past. We determined the associations between depressive status and immunologic imbalance manifested by CIC concentration. The low quality of life in chronic viral hepatitis C was determined, and depends, in particular, on depressive state of patients but was not influenced by parameters of cytolytic syndrome.

Key words: chronic viral hepatitis C, depression, quality of life, somatization.

Резюме

Роль психоэмоциональных факторов при ведении пациентов с хроническим вирусным гепатитом C

Хронический вирусный гепатит C характеризуется высокой коморбидностью с депрессивными симптомами, что обуславливает снижение качества жизни больных. В данной работе были изучены взаимные связи между депрессией, особенностями клинической картины, активностью печеночного процесса, качеством жизни больных с хроническим вирусным гепатитом C (ХВГС). Было обследовано 42 пациента с ХВГС с проведением клинического осмотра, биохимических исследований и психометрического тестирования для выявления депрессии (тест Гамильтона) и определения качества жизни (опросник SF-36). Данные, полученные в группе больных, сравнивали с результатами контрольной группы – 29 практически здоровых лиц. Была выявлена высокая коморбидность ХВГС с депрессией (85%), которая приобрела соматическое выражение и обусловила выраженность клинической картины. Депрессивные пациенты были более склонны отрицать эффективность предыдущих курсов лечения и были субъективно менее удовлетворены медицинской помощью в прошлом. Выявлена связь между депрессией и иммунным дисбалансом, выраженным повышением концентрации ЦИК. Снижение качества жизни пациентов с ХВГС было обусловлено, в основном, наличием депрессии и не зависело от выраженности цитолиза.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит C, депрессия, качество жизни, соматизация.

Introducere

Problema hepatitei cronice virale C (HCVC) este complexă, având în vedere morbiditatea înaltă în lume și în țara noastră. La nivel global, numărul de persoane infectate cu virusul hepatitei C (VHC) se estimează la 180 mil., acesta fiind prezent la cca 2,5% din populația lumii. Anual se depistează 300-400 mil. cazuri noi de infecție cu VHC, iar 80% din acestea se cronicizează [1-3]. Infecția cu VHC este responsabilă de 76% de hepatocarcinoame și de 65% din cauzele de transplant hepatic în țările dezvoltate. Ciroza hepatică (CH) se dezvoltă la 20-30% dintre cei infectați cu VHC în 20-30 de ani, cu incidența hepatocarcinomului de 5% anual [3].

Această patologie cronică, cu potențial evolutiv până la ciroza hepatică și cancer hepatic, care afectează populația tânără în vârsta aptă de muncă, deseori este diagnosticată ocazional, din cauza evoluției asimptomatice. Mecanismele implicate în dezvoltarea HCVC sunt multiple, iar evoluția procesului hepatic depinde de factorii condiționați de virus (genotipul viral, încărcătura virală) și de particularitățile organismului-gazdă (vârsta, sex, vârsta la infectare, factori genetici și de imunitate, consumul de medicamente și alcool, prezența steatozei hepatice și insulinorezistența etc.). În această multitudine de factori intervin și factorii psihoemoționali, care pot influența prin mecanisme imune, neuroimune și neuromorale patogeneza procesului hepatic. Astfel, se formează un cerc vicios de interrelații reciproce biopsiosociale.

În literatură este descrisă importanța factorului nozogen (al semnificativității diagnozei) în apariția tulburărilor emoționale de ordin depresiv. Conștientizarea prezenței diagnosticului de

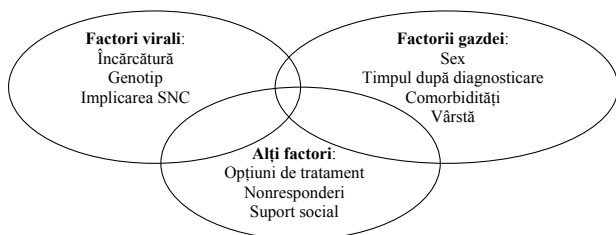
HCVC, în majoritatea cazurilor, reprezintă un factor psihotraumatizant pentru pacienți, din cauza caracterului progresiv al bolii și a capacităților imperfecte de tratament radical.

Depresiile nozogene fac parte din grupul de tulburări afective psihogene, cauzate de acțiunea negativă a stresului psihosocial. În funcție de durată, se deosebesc două tipuri de reacții depresive: *acute* (până la o lună); *prolongate* (de la 1-2 luni până la 2 ani). Depresiile psihogene se caracterizează prin concentrarea tuturor emoțiilor asupra evenimentului stresant, este posibilă „ruminația depresivă”. În comparație cu depresia vitală, în cadrul depresiei reactive psihogene bolnavii sunt mai puțin supuși ritmicității diurne și, de obicei, depresia nozogenă este lipsită de afectul melancolic. După dezactualizarea stresului, simptomele depresiei se reduc, de regulă, până la dispariție completă, însă uneori este posibilă o tendință restantă de vitalizare a tulburărilor afective – manifestările reacției psihogene capătă treptat calitățile depresiei endogene (melancoliei provocate psihogen) [4, 5].

Modul de reacționare psihoemoțională a persoanei la care se depistează HCVC depinde de tipul de personalitate, de susceptibilitatea la stres, de nivelul suportului social, de accesibilitatea tratamentului antiviral, de starea somatică și psihică preexistente [6-9].

Figura de mai jos reprezintă schematic interconexiunea diferiților factori ce influențează dezvoltarea depresiei la persoanele cu HCV.

Factori ce potențial influențează prezența simptomelor depresive în HCV.



Există numeroase studii care confirmă participarea sistemului imun în apariția și menținerea depresiei. Mecanismele citokinice provoacă tulburarea metabolismului serotoninei la nivel de receptori pre- și postsinaptici [10], dar și prin redirectionarea metabolizării triptofanului (precursor al serotoninei) pe calea kinureninică. Există și relatări despre acțiunea directă a virusului VHC asupra creierului [11-12].

Totodată, depresiile pot îmbrăca măști somatice și să fie responsabile de prezentarea clinică a pacienților. Statutul psihoemoțional al pacientului este determinant pentru compleanța la tratamentele recomandate de medic. O atenție deosebită necesită pacienții cu HCVC candidați la tratamentul antiviral,

având în vedere posibilitatea dezvoltării depresiei, inclusiv severe, pe fundal de terapie cu preparate de interferon, ceea ce ar putea condiționa sistarea terapiei înainte de termen.

Numeroase studii au demonstrat reducerea calității vieții persoanelor cu HC virale [9]. Se sugerează ideea că calitatea vieții în HC virale nu depinde de gradul de fibroză sau de activitatea procesului hepatic, dar de factorii psihosociale și corelează cu fatigabilitatea și astenia, acestea fiind expresia clinică a depresiei la acești bolnavi [13]. Pentru clarificarea ipotezei date, a fost propus acest studiu.

Astfel, monitoringul pacienților cu hepatită cronică virală C trebuie să ia în considerație statutul psihoemoțional, pentru a putea fi corijat, în scopul ameliorării calității vieții pacienților și asigurării unei compleanțe terapeutice mai bune.

Scopul studiului este cercetarea asocierilor dintre depresie, prezentarea clinică, activitatea procesului hepatic, calitatea vieții la persoanele cu HCVC.

Material și metode

Au fost investigați 42 de pacienți cu HCVC, cu vârsta cuprinsă între 23 și 58 de ani, 23 de bărbați și 19 femei, prin metode clinice (sindroamele astenic, dispeptic, dureri în abdomen), de laborator și instrumentale (parametrii sindroamelor citolitic, colestatic, hepatopriv, imunoinflamator, hipertensiune portală).

Pentru aprecierea existenței și a gradului depresiei la pacienții cu HC, am utilizat *testul Hamilton (HDRS-21)*, care include 21 de itemi ce reflectă afectivitatea persoanei și consecințele ei vegeto-somatice și se evaluează cantitativ în funcție de expresivitatea fiecărui simptom. Rezultatele se evaluează prin sumarea punctajului: suma punctelor de la 0 până la 7 mărturisește despre lipsa depresiei; suma punctelor de la 8 până la 16 – despre o depresie ușoară, 17 – 25 puncte acumulează persoanele cu expresivitate moderată a depresiei, punctajul mai mare de 26 relevă o depresie severă. Punctajul maximal este de 52 de puncte.

Un specific al studiului prezent este aprecierea calității vieții (QL) bolnavilor cu hepatite cronice. Unul dintre cele mai răspândite și acceptate chestionare de apreciere a QL este *SF-36* (The MOS 36-Item Short-Form Health Survey, autor J. Ware et al.). Fiind un chestionar general, permite evaluarea QL a respondenților cu diferite nozologii și compararea rezultatelor lor cu rezultatele din populația sănătoasă. Chestionarul SF-36 posedă o sensibilitate înaltă și este scurt (36 de întrebări), simplu și comod.

În calitate de *lot-martor* au fost examinate 29 de persoane practic sănătoase (s-a confirmat lipsa patologiei gastrointestinale, hepatice, cardiovas-

culare, renale, endocrine, autoimune, psihice), cu anamnezic familial neagrav. Acest grup a fost constituit din 17 (58,62%) femei și 12 (41,38%) bărbați, cu vârsta cuprinsă între 18 și 42 de ani, vârsta medie – 30,97±1,05 ani.

Rezultatele obținute

În lotul de pacienți cu HCVC, scoruri depresive au acumulat 85,71% (36) dintre respondenți, comparativ cu lotul martor – 13,79% (4), $p < 0,001$. În mai mult de jumătate din cazuri 52,78% (19), depresia avea un caracter subclinic și a fost apreciată ca ușoară (8-16 puncte după scorul Hamilton).

Analiza detaliată a anamnezicului a pus în evidență că o treime dintre pacienții cu hepatită cronică virală C – 33,33% (12) – până la momentul diagnosticării infecției cu virus hepatic C și a bolii hepatice se considerau sănătoși, nu prezentau acuze sau nu le dădeau atenție și au fost diagnosticați ocazional. În perioada cercetării efectuate, printre persoanele cu diagnostic de HCVC cunoscut și scoruri depresive mai mari de 8 puncte ponderea sindromului astenic a constituit 94,44% (34), a sindromului dispeptic – 77,78% (28), iar dureri de diferită intensitate, localizate în diferite zone ale abdomenului, menționau 55,55% (20) pacienți. S-a observat tendința de manifestare clinică mai desfășurată, cu intensitate și frecvență mai mari ale simptomelor clinice la persoanele care au acumulat scoruri depresive, comparativ cu pacienții cu HCVC nondepresivi.

Pacienții incluși în studiu au fost întrebați despre existența în trecut a tratamentelor pentru boala de bază (HCVC) și care este aprecierea lor subiectivă a eficacității lor (satisfacția pacientului față de tratamentele din trecut). Din 42 de pacienți din grupul de studiu, 35 au fost diagnosticați cu mai mult de un an în urmă și au avut experiența tratamentelor anterioare cu hepatoprotectoare și alte terapii simptomatice. S-a determinat că pacienții cu scoruri depresive au fost mai predispuși să nege efectele tratamentelor anterioare și au avut o atitudine subiectivă, caracterizată prin satisfacție mai mică.

Activitatea ALT la pacienții cu HCVC a fost semnificativ mai înaltă – 1,33±0,13 mmol/h.l, comparativ cu persoanele sănătoase din lotul-martor (0,45±0,02 mmol/h.l, $p < 0,001$). Pentru a determina interrelațiile dintre statutul emoțional și parametrii sindromului de citoliză a fost comparată activitatea ALT la pacienții cu HCVC depresivi și la cei nondepresivi. Diferențe semnificative între aceste grupe de bolnavi nu s-au înregistrat. Concomitent, a fost determinat nivelul CIC în HCVC (65,83±8,70 UDO) și în lotul-martor (32,90±2,05 UDO, $p < 0,001$). Creșterea concentrației CIC a fost mai evidentă la pacienții depresivi (157,59±23,35 UDO), comparativ cu cei nondepresivi (43,65±7,83 UDO, $p < 0,001$).

Toți pacienții din lotul de studiu cu HCVC au fost testați cu ajutorul chestionarului SF-36 pentru aprecierea calității vieții. Toți parametrii ce caracterizează calitatea vieții și indicele integral, exprimat numeric, a fost scăzut în hepatita cronică virală C (50,37±1,80 puncte), comparativ cu lotul-martor (74,90±1,09 puncte, $p < 0,001$). Scăderea acestui indice s-a produs, în special, din contul persoanelor depresive – 45,13±0,83 puncte versus 66,74±0,95 puncte la cei cu HCVC nondepresivi, $p < 0,001$. Analiza comparativă a scorului calității vieții între pacienții cu ALT < 2 N (12) și cu ALT > 2 N (24) nu a arătat diferențe semnificative, dar s-a observat o tendință de scădere mai importantă a calității vieții la bolnavii cu HCVC cu concentrația CIC crescută (13).

Astfel, în acest studiu a fost determinată comorbiditatea înaltă a hepatitei virale C cu depresia, care a fost responsabilă de expresivitatea prezentei clinice. Persoanele cu HCVC depresive au avut tendința să nege efectele tratamentelor anterioare, manifestând o satisfacție mai mică de asistența medicală din trecut. S-a determinat existența legăturilor între statutul depresiv și dezechilibrul imunologic manifestat prin creșterea concentrației CIC. Scăderea calității vieții în HCVC a fost determinată, în special, de statutul emoțional depresiv și nu a fost influențată de parametrii sindromului de citoliză.

Discuții

La persoanele cu HCV depresia este un fenomen mai frecvent, comparativ cu populația generală. Prevalența depresiei, apreciate conform criteriilor DSM-IV, se raportează în proporție de 6-10% pentru populația generală și de 24-70% pentru cei infectați HCV, rezultate care depind de particularitățile de vârstă, sex, etnice, sociale, de personalitate, dar și de metoda de diagnostic utilizată [3, 7-9]. În studiul nostru depresia a fost apreciată la 85,71% pacienți cu HCVC, dintre care mai mult de jumătate aveau depresie ușoară, subclinică, care a putut fi diagnosticată folosind instrumentul sensibil – testul Hamilton de apreciere a depresiei.

Savanții evidențiază 4 mecanisme potențiale de conexiune între infecția HCV și depresie [9]:

- *Condițiile preexistente (comportamente de risc).*
- *Impactul psihologic al HCV.* Ipoteza sugerează că depresia este rezultatul reacției psihologice și al distresului asociat cu această maladie cronică [9, 14]. Această ipoteză este susținută și de cercetarea noastră, determinându-se apariția în mai mult de 1/3 din cazuri a simptomelor clinice în perioada de după depistarea bolii, iar pacienții din lotul de studiu cu HCVC depresivi au avut un tablou clinic mai exprimat.

- *Efectul biologic al infecției HCV.* Teoria descrie posibilul impact negativ al HCV asupra SNC cu dezvoltarea depresiei. Cu toate că nu are dovezi directe, ipoteza e susținută de studii ce demonstrează că HCV cauzează direct fatigabilitate și alte simptome neurocognitive [11, 12]. Acțiunea virusului asupra SNC are efect citokinic, afectând neurotransmiterea în sinapsele noradrenergice și serotoninergice la nivelul SNC [15, 16].

Implicarea sistemului imun în patofiziologia tulburărilor afective a fost confirmată de numeroase studii. Este demonstrat efectul imunosupresor al emoțiilor negative prin creșterea biosintezei IL-1, IL-3, α -IFN, α -TNF în debutul stresului acut. Există unele observații privind episodul depresiv major care este acompaniat de activarea răspunsului imun, cu creșterea nivelului citokinelor proinflamatorii, iar tratamentul îndelungat cu antidepresante normalizează răspunsul imun prin IL-6 și proteinele fazei active, *in vitro* antidepresantele măresc concentrația IL-10 [17]. Dar în literatură întâlnim și numeroase publicații despre rolul tulburărilor imune în dezvoltarea depresiilor. Astfel, se susține, că legătura dintre sistemul imun și creier este mediată de citokine [18], acestea afectând structurile cerebrale implicate în depresie (axa hipotalamo-pituitar-adrenală și sistemul monoaminergic) [19]. Citokinele proinflamatorii (IL-1 β , α -IFN, γ -IFN, α -TNF) afectează metabolismul serotoninei prin stimularea indoleamin-2,3-dioxigenazei, ca urmare se reduce triptofanul periferic (precursor al serotoninei) [20]; IL-1, IL-2, α -TNF au proprietatea de activare a sistemului noradrenalinei; IL-1, IL-6, α -TNF favorizează depresia prin stimularea axei hipotalamo-pituitar-adrenale [21]. Numeroși savanți consideră că depresia apărută pe fundalul tratamentului cu preparate de IFN la bolnavii cu hepatite virale, de asemenea, este mediată de mecanismul citokinic. Ca răspuns la α -IFN se alterează expresia receptorilor serotoninici 5-HT_{2C}, prin modificarea 5-HT_{2C} mARN sub acțiunea adenozin dezaminazelor ARN [20, 21].

Studiul prezentat sugerează, de asemenea, posibilitatea existenței legăturilor între dezvoltarea depresiei la bolnavii cu HCVC cu activarea mecanismelor de răspuns imun. A fost arătat că la pacienții depresivi concentrația CIC este mai înaltă comparativ cu lipsa depresiei.

- *Percepția psihospirituală a persoanei.* De pe pozițiile acestei teorii, HCV se asociază frecvent cu depresia, deoarece mulți dintre cei afectați simt că abilitatea lor de a învinge boala este dincolo de controlul lor. Aceste sentimente de disperare pot să apară atunci când cei afectați află că boala este incurabilă, dacă simt dubii în a se debarasa ei înșiși de HCV [9].

Rezultatele studiului nostru susțin această ipoteză. Disperarea și apariția depresiei la persoanele la care s-a diagnosticat HCVC, care este o boală cronică, cu potențial progresiv până la ciroza hepatică și cu posibilități de tratament reduse, poate fi observată și în lotul de studiu. Acest fenomen s-a manifestat la nivel somatic prin apariția simptomelor clinice după diagnosticarea bolii (somatizarea depresiei) și prin atitudinea subiectivă pesimistă, cu negarea efectelor tratamentelor anterioare la pacienții depresivi.

Importanța aspectului psihosomatic al HCVC este mare și din punct de vedere al reducerii *calității vieții bolnavilor*. Chestionarul SF-36, fiind un chestionar general, permite evaluarea calității vieții respondenților cu diferite nozologii și compararea rezultatelor lor cu rezultatele din populația sănătoasă.

În literatură sunt numeroase cercetări care raportează scăderea calității vieții în HCVC. Comparativ cu controlul, calitatea vieții la pacienții cu HCVC a fost apreciată ca redusă în toate 8 domenii ale chestionarului SF-36 ($p < 0,001$), iar în 58% scăderea QL a fost condiționată de depresie [13]. Alți cercetători au apreciat diminuarea QL în 5 domenii din 8, depresia fiind prezentă la 13% din respondenții cu HCVC [22]. Studiul comparativ între pacienții cu HIV și cu HCVC în vederea aprecierii QL nu a demonstrat deosebiri statistice semnificative între aceste grupuri de pacienți, reducerea QL în HCVC era comparabilă cu cea din HIV și depindea de factori psihosociali (vârsta, drogurile, șomajul, depresia) [22].

Sunt foarte importante studiile care demonstrează că calitatea vieții pacienților cu hepatite cronice nu depinde de gradul de fibroză hepatică, de activitatea procesului în ficat și de faza infecției virale, dar corelează direct cu fatigabilitatea și astenia, acestea fiind expresia clinică a depresiei la acești bolnavi [13, 22, 23, 24]. Astfel, se subliniază importanța studierii depresiei la pacienții cu HC, în scopul corecției ei, pentru a ameliora rezultatele tratamentului și a contribui la creșterea calității vieții lor.

În cercetarea noastră am determinat scăderea indicilor calității vieții la pacienții cu HCVC, comparativ cu persoanele sănătoase din lotul-martor. Nu au fost obținute rezultate care să confirme influența activității procesului hepatic asupra calității vieții. Dar a fost clar dovedit că acest indice depinde cel mai mult de starea emoțională (prezența depresiei). Rezultatele noastre nu contrazic cercetările în acest domeniu, efectuate de alți savanți.

Din considerentele comorbidității frecvente a stărilor depresive cu maladiile somatice și a consecințelor grave ale acestora sub aspect medical și social, bolnavii cu patologie somatică, care se confruntă cu tulburări ale sferei afective, trebuie tratați atât de

pe pozițiile etiopatogenetice și clinice ale maladiei somatice, cât și prin corecția psihofarmacologică și/sau nefarmacologică a manifestărilor depresive. În caz contrar, tratamentul unilateral va suferi eșec, agravându-se starea bolnavului.

Concluzie

Diagnosticarea HCVC este un factor psihologic stresant de inducere a reacțiilor depresive, apreciate la 85% din pacienți. A fost determinată existența legăturilor dintre statutul depresiv și dezechilibrul imunologic manifestat prin creșterea concentrației CIC. Scăderea calității vieții în HCVC a fost determinată, în special, de statutul emoțional depresiv și nu a fost influențată de parametrii sindromului de citoliză. Diagnosticarea la timp a depresiei și corecția ei adecvată este necesară pentru ameliorarea calității vieții bolnavilor cu hepatite cronice virale și optimizarea rezultatelor terapeutice.

Bibliografie

- Lang C.A., et al. In: J. Pain Sym. Manage, 2006; 31:335-344.
- Shepard C.W., Finelli L., Alter M.J. *Global epidemiology of hepatitis C virus infection*. In: Lancet Infect. Dis., 2005; 5:558-567.
- World Health Organization. *Hepatitis C*. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/index.html>. Accessed March 6, 2007
- Дробижев М.Ю. *Нозогении (психогенные реакции) при соматических заболеваниях*. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д.м.н., 1998: 32.
- Смулевич А.Б. *Депрессии в общей медицине*. Москва, 2001: 252.
- Loftis J.M., Matthews A.M., Hauser P. *Psychiatric and substance use disorders in individuals with hepatitis C: epidemiology and management*. In: Drugs, 2006; 66:155-174.
- Fontana R.J., Hussain K.B., Schwartz S.M., Moyer C.A., Su G.L., Lok A.S. *Emotional distress in chronic hepatitis C patients not receiving antiviral therapy*. In: J. Hepatol., 2002; 36:401-407.
- Kraus M.R., Schäfer A., Csef H., Scheurlen M., Faller H. *Emotional state, coping styles, and somatic variables in patients with chronic hepatitis C*. In: Psychosomatics, 2000; 41:377-384.
- Nicole Cutler. *Why Depression is Likely With Hepatitis C*. posted at January 19, 2009 http://www.hepatitis-central.com/mt/archives/2009/01/why_depression.html
- Weissenborn K., Ennen J.C., Bokemeyer M., et al. *Monoaminergic neurotransmission is altered in hepatitis C virus infected patients with chronic fatigue and cognitive impairment*. In: Gut, 2006; 55:1624-1630.
- Forton D.M., Karayiannis P., Mahmud N., Taylor-Robinson S.D., Thomas H.C. *Identification of unique hepatitis C virus quasispecies in the central nervous system and comparative analysis of internal translational efficiency of brain, liver, and serum variants*. In: J. Virol., 2004; 78:5170-5183.
- Forton D.M., Taylor-Robinson S.D., Thomas H.C. *Central nervous system changes in hepatitis C virus infection*. In: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2006; 18:333-338.
- Gallegos-Orozoco J.F., Fuentes A.P., Gerardo A., et al. *Health-related quality of life and depression in patients with chronic hepatitis C*. In: Arh. Med. Res., 2003, 34(2): 124-129.
- Morrill A.C., Ickovics J.R., Golubchikov V.V., Beren S.E., Rodin J. *Safer sex: social and psychological predictors of behavioral maintenance and change among heterosexual women*. In: J. Consult Clin. Psychol., 1996; 64:819-828.
- Forton D.M., Taylor-Robinson S.D., Thomas H.C. *Central nervous system changes in hepatitis C virus infection*. In: Eur. J. Gastroenterol. Hepatol., 2006; 18:333-338.
- Weissenborn K., Krause J., Bokemeyer M., et al. *Hepatitis C virus infection affects the brain-evidence from psychometric studies and magnetic resonance spectroscopy*. In: J. Hepatol., 2004; 41:845-851.
- Maes M. *The immunoregulatory effects of antidepressants*. In: Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental, 2001; 16(1): 95-103.
- Corcos M., Guilband O., Hjalmarsson L. et al. *Cytokines and depression: an analogic approach*. Biomed. Pharmacother., 2002; 56: 105-110.
- Pollak Y., Yrmiya R. *Cytokine-induced changes in mood and behaviour: implications for "depression due to a general medical condition", immunotherapy and antidepressive treatment*. In: Int. J. Neuropsychopharmacol., 2002; 5(4): 389-399
- Wichers M.C., Koek G.H., Robaey G. *IDO and interferon-alpha-induced depressive symptoms: a shift in hypothesis from tryptophan depletion to neurotoxicity*. In: Mol. Psychiatry, 2004, Oct 19.
- Wichers M., Maes M. *The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans*. In: Int. J. Neuropsychopharmacol., 2002; 5(4): 375-388.
- Lau A., Bell S., Kingdon L., et al. *Touch screen and computer analysis of quality of life and depression in patients being treated with interferon for chronic hepatitis C*. In: Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2003, 18 (2): B88.
- Thein H.H., Haber P.S., Dore G.J. *Quality of life of women living with hepatitis C*. In: Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2002, 18 (12): 1329-1331.
- Pojoga C., Dumitrascu D.L., Pascu O., et al. *Impaired health-related quality of life in Romanian patients with chronic viral hepatitis before antiviral therapy*. In: European Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2004; 16(1): 27-31.

Coordonate: +37322205539
E-mail: romanciuc.ina@gmail.com

**MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII
AL REPUBLICII MOLDOVA**



**МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА**

HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C LA ADULT

Protocol clinic național

Chișinău 2012

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

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

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

Elaborat de colectivul de autori:

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

Recenzenți oficiali:

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

EDIȚIA II

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

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

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

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății (MS) al Republicii Moldova, constituit din specialiștii Clinicii Medicale nr. 4 – disciplina Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, ai Laboratorului de Gastroenterologie și ai Catedrei Boli Infecțioase, Tropicale și Parazitologie Medicală a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

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

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: hepatita cronică virală C la adult

Faza bolii: exacerbare și latentă

Complicații: fără complicații

Exemple de diagnostic clinic:

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

A.2. Codul bolii (CIM 10):

- B18.2 Hepatita cronică virală C

A.3. Utilizatori:

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

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

A.4. Scopurile protocolului:

1. A facilita depistarea pacienților cu infecția cronică cu VHC printre persoanele din grupul de risc.
2. A spori măsurile profilactice în domeniul de prevenire a progresiei hepatitei virale C.
3. A spori calitatea examinării și a tratamentului pacienților cu HCV C.
4. A reduce ponderea complicațiilor la pacienții cu HCV C.

A.5. Data elaborării protocolului: august 2008

A.6. Data actualei revizuirii: martie 2012

Data următoarei revizuirii: iunie 2014

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

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

Protocolul a fost discutat, aprobat și contrasemnat

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

A.8. Definițiile folosite în document

Hepatita cronică virală C: afecțiune inflamatorie a ficatului, cauzată de virusul hepatitei C, care persistă mai mult de 6 luni, se însoțește de modificări biochimice și histologice și poate determina complicații severe, precum ciroza hepatică și carcinomul hepatocelular (HCC).

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

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

A.9. Informație epidemiologică

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

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

Sunt cunoscute 6 genotipuri de VHC și mai mult de 50 subtipuri [1, 2, 3, 10, 13, 15, 26]. Genotipul 1 (subtipurile 1a și 1b) are cea mai mare prevalență la nivel mondial, cu o prevalență mai mare de 1b în Europa și de 1a în SUA. În Republica Moldova domină genotipul 1b, tratamentul acestui genotip are eficacitate mai redusă și durează un timp mai îndelungat, spre deosebire de genotipurile 2, 3 [13,15]. Genotipul 3a este foarte răspândit în Europa la utilizatorii de droguri intravenoase [1, 2, 3, 10, 15]. Aceste persoane se confruntă în prezent cu o incidență în creștere și o prevalență a infecției legate de genotipul 4 al VHC. Genotipul 2 se întâlnește mai frecvent în regiunea mediteraneană, în timp ce genotipurile 5 și 6 sunt depistate mai rar [1, 2, 3, 10, 13, 15]. Hepatita virală C nu are formă eficace de profilaxie, prezintă o evoluție mai severă (comparativ cu hepatita B), manifestată printr-o rată mai sporită de dezvoltare a cirozei și a carcinomului hepatocelular (risc de trei ori mai mare de dezvoltare a acestor complicații versus VHB) [3, 10, 13, 15].

B. PARTEA GENERALĂ

B.1. Nivel de asistență medicală primară

Descriere (măsurile)	Motive (reperre)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxie		
1.1. Profilaxia primară	Profilaxia primară a infecției virale C vizează evitarea factorilor de risc de infectare și informarea privind factorii de progresie a hepatitei cronice [1, 2, 3, 10, 11, 13, 15, 16, 24, 29, 30].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evitarea factorilor de risc pentru infecția cu VHC (C.2.2., casetele 3, 4, C.2.3., caseta 5): ✓ screeningul și testarea sângelui, a produselor de sânge și a organelor donatorilor; ✓ introducerea intravenoasă a medicamentelor cu utilaj medical steril; ✓ evitarea tatuajelor și a piercingului; ✓ evitarea contactelor sexuale neprotejate cu parteneri multipli; ✓ efectuarea de către lucrătorii medicali a măsurilor de protecție (folosirea mănușilor sterile, dezinfectarea utilajului medical etc.). • Informarea populației referitor la modul sănătos de viață: ✓ limitarea consumului de alcool pentru bărbați < 30 ml/zi, pentru femei < 15 ml/zi (recalculat la etanol absolut); persoanelor care au suportat hepatite virale li se recomandă excluderea definitivă a alcoolului. ✓ menținerea masei corporale optime (IMC 18,5 – 24,9 kg/m²); ✓ alimentația rațională (anexa 1); ✓ exercițiile fizice aerobice zilnic, nu mai puțin de 30 de minute; ✓ abandonarea fumatului. • Examinarea grupurilor de risc (C.2.3., tabelul 7).
1.2. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară prevede: <ul style="list-style-type: none"> ✓ suprimarea progresării maladiei; ✓ reducerea riscului de transmitere a maladiei; diagnosticarea și acordarea unui tratament adecvat pacienților cu HCV C [1, 2, 3, 10, 11, 13, 15, 16, 24, 29, 30].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Măsurile de suprimare a progresării maladiei la pacienții cu HCV C (C.2.2., caseta 4, C.2.3., caseta 5): ✓ evitarea alcoolului; ✓ evitarea medicamentelor hepatotoxice (fără prescripția medicului); ✓ vaccinarea contra hepatitelor A, B. • Reducerea riscului de transmitere a maladiei: ✓ evitarea donării de sânge, organe, țesuturi, lichid seminal; ✓ excluderea folosirii periutei de dinți, a lamelor de bărbierit sau a altor articole personale, care ar putea avea sânge pe ele; ✓ informarea partenerilor sexuali despre riscul de transmitere a infecției cu VHC prin contact sexual, folosirea condoamelor.
1.3. Screeningul	În 60%-80% din cazuri bolnavii cu HCV C nu prezintă acuze și nu se adresează medicului, ceea ce dictează necesitatea depistării active [1, 2, 3, 10, 11, 13, 15, 16, 24, 29, 30].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Examinarea pacienților cu acuze și cu simptome de patologie hepatică (C.2.3., tabelul 7, C.2.4.3.2.1., casetele 8, 9): ✓ screening serologic; ✓ screening biochimic; ✓ USG abdominală. • Examinarea activă a persoanelor din grupul de risc.

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

B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu		
Descriere (măsuri)	Motive (repere)	Pași (modalități și condiții de realizare)
I	II	III
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia secundară	Profilaxia secundară prevede măsurile necesare pentru ameliorarea continuă a stării sănătății pacientului cu HCV C [1, 2, 3, 10, 11, 13, 15, 16, 24, 29, 30]. Măsurile profilactice au în obiectiv sporirea calității vieții persoanei care suferă de hepatită cronică, suprimarea progresiei procesului patologic din ficat, reducerea riscului de transmitere a maladiei, diagnosticarea corectă și tratamentul adecvat acordat pacienților cu HCV C, prevenirea dezvoltării complicațiilor [1, 2, 3, 10, 11, 13, 15, 16, 24, 29, 30].	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Examinarea pacienților cu afecțiuni hepatice (C.2.4.3.1.). Recomandabil: <ul style="list-style-type: none"> Măsuri de suprimare a progresiei maladiei la pacienții cu HCV C (C.2.2., caseta 4, C.2.3., caseta 5): <ul style="list-style-type: none"> ✓ evitarea alcoolului; ✓ evitarea medicamentelor hepatotoxice (fără prescripția medicului); ✓ vaccinarea contra hepatitelor A, B (C.2.3., caseta 5). Reducerea riscului de transmitere a maladiei: <ul style="list-style-type: none"> ✓ evitarea donării de sânge, organe, țesuturi, lichid seminal; ✓ excluderea folosirii periutei de dinți, a lamelor de bărbierit, foarfecelor sau a altor articole personale, care ar putea avea sânge pe ele; ✓ informarea partenerilor sexuali despre riscul de transmitere a infecției cu VHC prin contact sexual, folosirea condoamelor.
1.2. Screening	În 60%-80% din cazuri bolnavii cu HCV C nu prezintă acuze și nu se adresează medicului, ceea ce dictează necesitatea depistării active [1, 2, 3, 10, 11, 13, 15, 16, 24, 29, 30].	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Examinarea pacienților cu acuze și cu simptome de patologie hepatică (C.2.3., tabelul 7, C.2.4.3.2.1., casețele 8, 9): <ul style="list-style-type: none"> ✓ screening serologic; ✓ screening biochimic; ✓ USG abdominală. Examinarea persoanelor din grupul de risc (tabelul 5).
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea și confirmarea diagnosticului de HCV C	Diagnosticul HCV C se confirmă prin datele de anamneză, rezultatele examenului clinic, investigațiilor instrumentale și de laborator [1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 20, 27, 29, 30].	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (C.2.4.1., caseta 6). Examenul clinic (C.2.4.2., caseta 7). Investigații paraclinice obligatorii și recomandate la necesitate (C.2.4.3.1, casețele 8, 11, tabelul 9, 12). Teste de diagnostic pentru infecția vitală C (C.2.4.3.2.1. casețele 8, 9). Efectuarea diagnosticului diferențial cu alte patologii (C.2.4.4., casețele 12, 13). Aprecierea severității bolii hepatice, a caracterului de evoluție și a prognosticului (C.2.4.3.2.2., tabelele 1-6, caseta 11).
2.2. Luarea deciziei privind consultația specialistului și/sau spitalizarea	Tratamentul manifestărilor psihoneurologice ameliorează prognosticul bolii [1, 3, 6, 11, 29, 30].	<ul style="list-style-type: none"> Evaluarea criteriilor de spitalizare (C.2.4.5., caseta 14) În caz de manifestări psihoneurologice, de depresie se recomandă consultația psihoterapeutului.

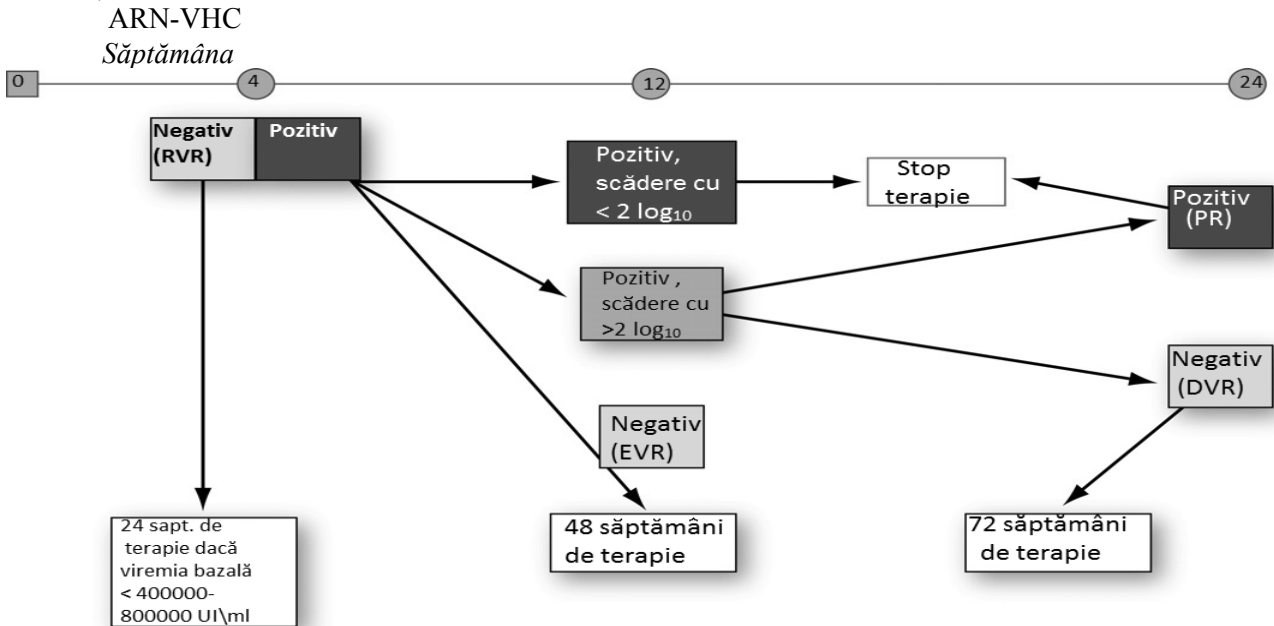
3. Tratamentul HCV C		
3.1. Tratamentul nemedicamentos	Optimizarea regimului de viață și a alimentația rațională diminuează progresarea procesului patologic în ficat și previne dezvoltarea complicațiilor [3, 16, 29, 30].	Obligatori: <ul style="list-style-type: none"> • Recomandări privind modificarea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

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

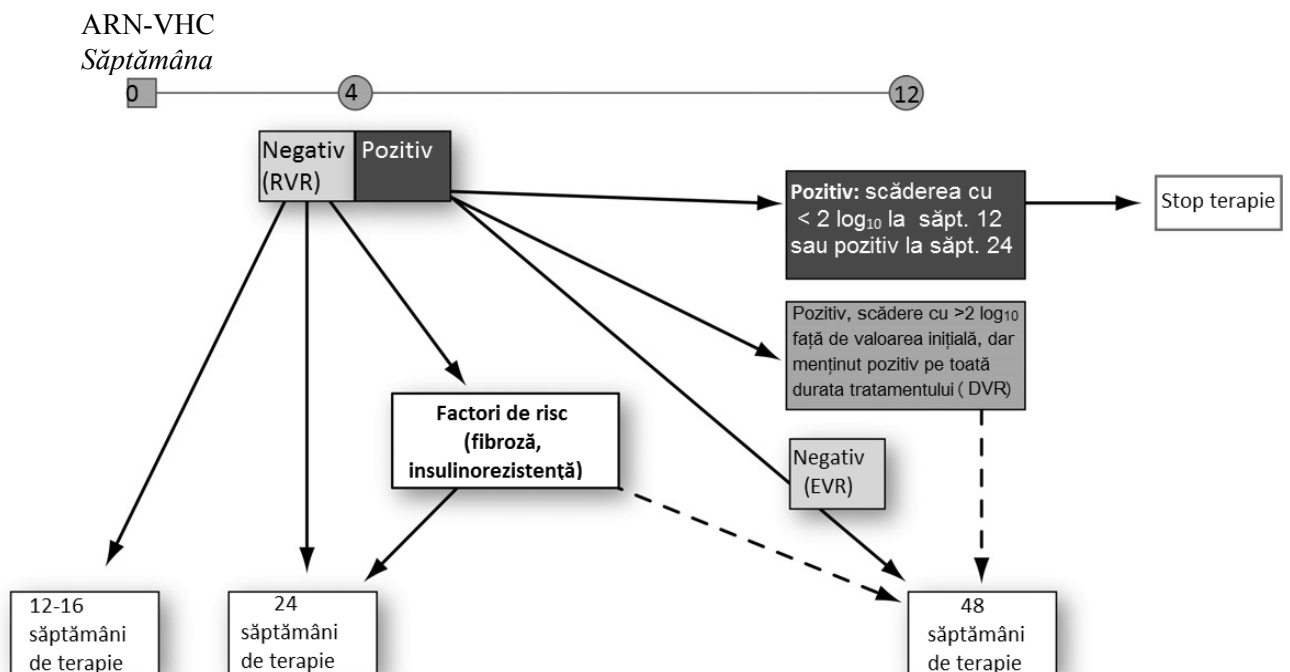
2. Diagnostic		
2.1. Confirmarea diagnosticului de HCV C	Diagnosticul HCV C se confirmă prin datele de anamneză, rezultatele examenului clinic, ale investigațiilor instrumentale și de laborator [1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 22, 23, 25, 27].	<p>Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: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

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

C.1.1. Algoritmul terapeutic al pacientului cu HCV C, ghidat de răspunsul virusologic, pentru pacienții cu genotipurile 1 (aplicabil, de asemenea, pentru genotipurile 4; nivelul de dovezi B2) [3]



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



C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificarea HCV C

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

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

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

Caseta 2. Clasificarea anatomopatologică a hepatitei cronice:

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

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

Tabelul 1. Scorul Knodell (1981)

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

Notă. Concluzie: Scorul activității: 1+2+3. Scorul fibrozei: 4.

Scor final: 7 – 10 = hepatita cronică persistentă.

Scor final: > 14 = hepatita cronică activă.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Notă. Pentru aprecierea gradării activității necroinflamatorii și stadializării fibrozei în hepatita cronică, în Europa se utilizează cu precădere scorul METAVIR, introdus în 1996 de către *Bedossa* și *Poynard*.

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

<ul style="list-style-type: none"> • Absența fibrozei • Fibroză portală stelată, fără septuri • Fibroză portală, cu septuri rare • Fibroză portală, cu septuri • Ciroză 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ F 0 ✓ F 1 ✓ F 2 ✓ F 3 ✓ F 4
--	---

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

C.2.2. Factori de risc

<p>Caseta 3. Factori de risc de contaminare cu hepatita virală C [3, 10, 15]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Injectarea percutanată a medicamentelor și drogurilor cu utilaj medical nesteril • Recipienți de sânge și organe (transplant de organe, hemodializă) • Tatuaje, piercing și acupunctură • Copii născuți de mame infectate cu VHC • Pacienți cu multiple transfuzii de sânge în anamneză • Lucrători medicali, expuși la inocularea accidentală cu sânge infectat • Persoane cu contacte sexuale neprotejate • Persoane care se află în închisori și copii din case-internat • Proceduri medicale
--

Notă:

- ✓ Riscul transmiterii sexuale este minimal, cu excluderea homosexualilor, cu diverse relații sexuale.
- ✓ Calea de transmitere verticală are un nivel jos (constituie 1-6%). Transmiterea infecției poate fi mai înaltă pentru fete decât pentru băieți și de la mamele infectate cu HIV, cu viremie înaltă.
- ✓ Procedurile medicale prezintă risc de transmitere a infecției cu VHC, chiar și în țările Europei de Vest.

Caseta 4. Factori de risc în progresarea hepatitei virale C [3, 10, 15]

- Progresarea bolii hepatice are loc pe parcursul mai multor decenii și este accelerată în prezența cofactorilor, cum ar fi: *consumul de alcool, diabetul zaharat (la care se pare că VHC predispune), vârsta înaintată a infectării, coinfecția cu virusul imunodeficienței umane sau coinfecția cu alte virusuri hepatotrope.*
- *Consumul de alcool:* chiar și cantitățile moderate de alcool măresc replicarea VHC, sporesc dezvoltarea infecției cronice cu VHC și accelerează leziunile hepatice (Gitto, 2009).
- *Steatoza,* de la moderată până la severă, corelează cu dezvoltarea fibrozei hepatice.
- *Vârsta și sexul:* o progresare mai rapidă se observă la bărbații mai în vârstă de 40-55 de ani (Svirljih, 2007), în timp ce o evoluție mai lentă este constatată la copii (Child, 1964).
- *Coinfecțiile virale:* progresarea infecției cu VHC este mai rapidă la pacienții infectați cu HIV; la un pacient cu hepatită cronică C hepatita acută B poate fi mai severă. Afectarea ficatului este de obicei mai severă și boala progresează mai repede la bolnavii cu dublă infecție: VHB / VHC.
- *Etnia:* o evoluție mai lentă a fost observată la afroamericani (Sterling, 2004).
- *Răspunsul imun celular specific al gazdei la VHC:* factorii genetici determinanți, cum ar fi expresia HLA (Hraber, 2007), ghidează, probabil, răspunsul inflamator. Prezența alelei HLA-DRB1 pare a fi asociată cu o progresare mai lentă a bolii legate de infecția cu VHC.
- *Utilizarea permanentă de marijuana:* poate provoca o evoluție mult mai rapidă a bolii.
- *Alți factori-gazdă:* fenotipul TGF B1 sau PNPLA-3 (adiponutrin) și stadiul fibrozei sunt corelate cu rata de progresare a fibrozei (Zimmer, 2011).
- *Factori virali:* infecția cronică este asociată cu grade variabile de inflamație hepatică și de progresare al fibrozei, indiferent de genotipul VHC și de încărcătura virală.
Nu pare să existe vreun rol semnificativ al diferitelor genotipuri și cvasispecii în progresarea fibrozei sau în evoluția bolii. Cu toate acestea, coinfecția cu mai multe genotipuri poate avea urmări mai rele comparativ cu monoinfecția.
- *Utilizarea de steroizi:* crește încărcătura virală cu VHC.
- În funcție de prezența cofactorilor, de la 10% până la 40% din pacienții cu infecție cronică cu VHC vor dezvolta ciroză. Moartea legată de complicațiile cirozei poate avea loc la o incidență de aproximativ 4% pe an, în timp ce carcinomul hepatocelular apare în această populație la o incidență de 1-5% pe an. Pacienții diagnosticați cu carcinom hepatocelular au o probabilitate de 33% de deces în timpul primului an.

Notă. 1. De întrebare și de cercetat detaliat pacienții cu HCV C despre consumul de alcool. 2. Biopsia hepatică este cel mai bun predictor de progresare a bolii (Gebo, 2002).

C.2.3. Screeningul HCV C

În 60-70% cazuri, bolnavii cu HCV C nu prezintă acuze și nu se adresează medicului. Din această cauză, depistarea timpurie a patologiei hepatice necesită o tactică activă, în special aceasta se referă la pacienții din grupurile de risc.

Caseta 5. Recomandări în profilaxia transmiterii infecției cu virusul hepatic C și vaccinarea contra infecției cu virusurile hepatice B și A [3]

- Actualmente nu există un vaccin apt să protejeze de infectarea cu virusul hepatic C. Infectarea cu virusul hepatic C poate fi evitată doar prin respectarea strictă a normelor și standardelor epidemiologice și sanitare-igienice. Riscul transmiterii infecției sporește odată cu creșterea nivelului încărcăturii virale.
- Factorii genetici, de asemenea, pot influența asupra susceptibilității la infectarea cu virusul hepatic C.
- La bolnavii care au suportat HV C acută seroconversia se atestă în mai puțin de 1% cazuri.
- O evoluție mai gravă a HC virale C se observă la suprainfecția cu virusul hepatic B și/sau cu infecția HIV.
- Persoanele care au fost în contact cu ace infectate trebuie să fie testate la ARN-VHC în decurs de 4 săptămâni (B2).
- Pacienții infectați cu virusul hepatic C nu trebuie să permită ca obiectele lor de igienă personală (foarfece, ace, lame etc.) să fie folosite de alte persoane (A1).
- Profesioniștii din domeniul medical de sănătate trebuie să fie testați pentru infecția cu virusul hepatic C. Profesioniștii la care s-a determinat ARN-VHC ”+” trebuie să evite activitatea ce implică risc înalt de împunsături accidentale sau lezarea tegumentelor și a mucoaselor (C2).

- Membrii familiilor în care sunt bolnavi cu infecția VHC trebuie să fie testați cel puțin o dată pentru infecția cu virusul hepatic C (C1).
- Consumatorii de droguri trebuie să fie informați despre căile de transmitere a infecției cu virusul hepatic C și urmează să fie aprovizionați cu seringi și ace sterile, să fie periodic testați la anticorpii anti-VHC (B2).
- Femeilor infectate cu virusul hepatic C nu li se recomandă operația cezariană, pentru a evita transmiterea verticală a infecției cu virusul hepatic C (B2). Copiii de la mamele infectate cu virusul hepatic C trebuie să fie testați, cu aprecierea ARN-VHC, peste o lună de la naștere, deoarece transmiterea pasivă a anticorpilor anti-VHC la nou-născuți se menține câteva luni după naștere (B2). Mamele infectate cu virusul hepatic C pot să hrănească la sân copiii atât timp cât trebuie, cu condiția ca acestea să nu fie infectate cu HIV și să nu consume narcotice (intravenoase) (B2).
- Bolnavii cu HCV C trebuie să fie vaccinați contra virusurilor hepatice A și B (B2).

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

Grupuri de risc	Metode	Frecvența	
<ul style="list-style-type: none"> • Persoane care iau medicamente și droguri injectabile • Recipienți de sânge și organe (transfuzii repetate de sânge, hemofilie, transplant de organe) 	Screening serologic: anti-VHC	O dată pe an	
	ALT, AST, FA, GGTP, bilirubină, colesterol, albumină, hemoleucogramă și trombocite	2 ori pe an	
<ul style="list-style-type: none"> • Lucrători medicali, expuși la inocularea accidentală cu sânge infectat • Persoane cu contacte sexuale neprotejate sau care aplică tatuaje, piercing, urmează acupunctura • Persoane care se află în închisori și copii din internate • Persoane infectate cu HIV, cu VHB • Persoane supuse hemodializei • Persoane cu elevarea inexplicabilă a aminotransferazelor • Persoane care necesită terapie imunosupresivă • Persoane născute în zonele hiperendemice (>8% HBV), imigranții sau copii adoptați • Femei gravide 	USG organelor interne (ficatului, splinei, sistemului portal, etc.)	O dată pe an	
	<ul style="list-style-type: none"> • Copii născuți de la mame cu VHC 	ARN-VHC, test cantitativ, prin PCR în timp real (<i>real-time</i>)	Peste o lună de la naștere, apoi după vârsta de 1 an
		Screening serologic: anti-VHC,	După vârsta de 1 an
		ALT, AST, FA, GGTP, bilirubină, colesterol, albumină, hemoleucogramă și trombocite	Peste o lună de la naștere, apoi o dată pe an
		USG organelor interne (ficatului, splinei, sistemului portal etc.)	O dată pe an

C.2.4. Conduita pacientului cu HCV C

C.2.4.1. Anamneză

Caseta 6. Momente-cheie în evaluarea antecedentelor personale

- Maladii hepatice sau biliare preexistente (hepatite de diferite etiologii, colangite etc.)
- Intervenții chirurgicale suportate
- Transfuzii de sânge și/sau de preparate medicale din sânge
- Toxicomanie, narcomanie
- Perversiuni sexuale
- Călătorii în țările endemice pentru infecția cu VHC
- Lucrător medical (preponderent în secțiile chirurgicale, de hemodializă, hepatologice, de boli infecțioase, etc.)
- Născut de mamă cu infecția cu VHC

C.2.4.2. Examen clinic [11, 15, 16]

Majoritatea pacienților cu infecție cronică sunt asimptomatici sau au doar ușoare simptome nespecifice, atâta timp cât nu este prezentă ciroza (Merican, 1993; Lauer, 2001). Plângerea cea mai frecventă este oboseala. Manifestări mai puțin comune sunt: greață, slăbiciune, mialgii, artralgii și pierderea în greutate. Infecția cu VHC poate fi, de asemenea, însoțită de tulburări cognitive. Toate aceste simptome sunt nespecifice și nu reflectă activitatea bolii sau severitatea acesteia (Merican, 1993). Adesea simptomele pot fi cauzate de boli subiacente (de exemplu, depresie) și poate fi dificil de a face distincție între diferite boli. Oboseala, ca cel mai comun simptom, poate fi prezentă în multe alte situații (inclusiv grupurile de control în cadrul „clinic sănătoși”).

În 60-70% din cazuri pacienții cu HCV C nu prezintă acuze și diagnosticul se stabilește ocazional. Hepatomegalia de diferite grade este prezentă în circa 30% din cazuri, iar splenomegalia – în 10-15% din cazuri.

Aminotransferazele pot varia considerabil în istoria naturală a hepatitei C cronice. Majoritatea pacienților au doar creșteri ușoare ale aminotransferazelor. Până la o treime din pacienți au valori normale ale ALT serice (Martinot-Peignoux, 2001; Puoti, 2002). Aproximativ 25% din pacienți au o concentrație ALT serică de mai mult de două norme, dar, de obicei, mai puțin de 5 ori peste limita superioară a valorilor normale. Creșteri de 10 ori față de limita superioară a normalului sunt relevate foarte rar. Există o corelație slabă între concentrațiile aminotransferazelor hepatice și histologie. Chiar și pacienții cu valori normale ale ALT prezintă dovezi histologice de inflamație cronică în majoritatea cazurilor (Mathurin, 1998). Gradul de afectare este, de obicei, minim sau mic la acești pacienți. În consecință, normalizarea aminotransferazelor după terapia antivirală nu reflecta neapărat o îmbunătățire histologică.

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

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

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

Tulburări hematologice: tulburări limfoproliferative / limfoame non-Hodgkin, trombocitopenie idiopatică, gamopatie monoclonală, anemie hemolitică autoimună, sindromul hipereozinofilic.

Tulburări dermatologice: purpură palpabilă, porfirie cutanată tardivă, lichen plan, prurit, eritem acral necrotic, eritem multiform, eritem nodular, vitiligo, sindromul Behcet etc.

Diverse: oboseală cronică, tulburări cognitive subclinice, decelerare psihomotorie, simptome de depresie, cardiomiopatie hipertrofică sau dilatativă / miocardită, fibroză pulmonară idiopatică.

C.2.4.3. Investigații paraclinice

C.2.4.3.1. Scheme de investigații paraclinice

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

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

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

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

Tabelul 10. Lista de intervenții și proceduri de diagnostic, obligatorii la nivel de staționar

Intervenții și proceduri de diagnostic	Frecvența (în timpul internării)
Hemoleucogramă, trombocite	1 în 5-7 zile
ALT, AST, GGTP	1 în 5-7 zile
Bilirubină, protrombină, albumină	O dată, pentru precizarea diagnozei (repetare – după indicații)
Fe seric, ureea, colesterolul total	
ARN-HCV, test cantitativ, prin metoda PCR în regimul <i>real time</i>	O dată, pentru a lua deciziile de tratament antiviral sau pentru monitorizarea terapiei antivirale
Genotipul VHC	O singură dată
Crioglobulinele	O dată: <ul style="list-style-type: none"> ✓ pentru evaluarea evoluției bolii; ✓ până la inițierea tratamentului antiviral; ✓ pentru monitorizarea terapiei antivirale
Anticorpi autoimuni pentru diagnosticul hepatitei autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM-1, anticardiolipinici	
Anticorpi autoimuni antitiroidieni: Ac antireceptor pentru hormon tireostimulator (Anti-rTSH), Ac antitireoglobulină (Anti-TG), Ac antiperoxidază tiroidiană (Anti-TPO)	
Evaluarea funcției tiroidiene (TSH, T3, T4)	
USG organelor abdominale	O dată
Ecografie cu doppler a sistemului portal	O dată, pentru identificarea pacienților cu CH
Screening serologic (anti-VHC, AgHBs, anti-HBc, anti- HBs)	O dată
α -fetoproteina (pentru screeningul carcinomului hepatocelular)	
Anticorpi anti-HIV-1, anti HIV-2	
USG Doppler a sistemului portal (pentru stabilirea prezenței hipertensiunii portale și identificarea pacienților cu complicații)	
FEGDS sau R-scopia esofagului și stomacului (pentru concretizarea diagnozei, screeningul complicațiilor)	
Analiza generală a urinei	
Evaluarea noninvazivă a fibrozei hepatice: fibrotest sau fibroscan (elastografie)	O dată, repetare după indicații
	O dată, necesar pentru decizia necesității tratamentului antiviral

Tabelul 11. Lista de intervenții și proceduri de diagnostic, recomandate la nivel de staționar

Intervenții și proceduri de diagnostic	Indicații
ARN-VHC, test calitativ, prin PCR	Determinarea prezenței sau absenței VHC
AgHBe, anti-HBe, anti-HDV	Determinarea coinfecției cu alte virusuri hepatotrope
Ceruloplasmina, Cu seric și urinar	Excluderea bolii Wilson
Transferina, feritina	Excluderea hemocromatozei
Lipidograma: HDLC, LDLC, trigliceride, apolipoproteide	Evaluarea modificărilor dismetabolice etc.
Lactatdehidrogenaza (LDH)	Evaluarea sindromului citolitic, diagnostic diferențial
Aprecierea glicemiei și insulinei libere în sânge, cu evaluarea scorului HOMA-IR	Evaluarea gradului de rezistență la insulină
Fosfataza alcalină	Evaluarea sindromului icteric, de colestază etc.
Reticulocite	Evaluarea sindromului anemic, precizarea diagnozei
Nivelul tiroxinei libere	Evaluarea funcției tiroidiene, până la inițierea tratamentului antiviral sau pentru monitorizarea terapiei antivirale
Calciul, Mg, P	Evaluarea funcției hepatice Diagnosticarea complicațiilor
Fibrinogenul, protrombina, timp de protrombină (Quick), INR (International Normalized Ratio)	
Proteina totală și fracțiile ei Acidul uric	
Statutul imunologic celular și cel umoral: limfocite T (CD4, CD8) și B, Ig A, Ig M, Ig G, complexe imune circulante	
Determinarea haptoglobinei (reprezintă o proteină sintetizată hepatic, reducându-se în afecțiunile hepatice)	Indice necesar pentru a evalua gradul de fibroză hepatică
Cercetarea gamaglobulinei (sporește în ciroza hepatică prin stimularea sintezei de către infiltratul limfoplasmocitar hepatic și medular); indicații: indice necesar pentru a evalua gradul de fibroză hepatică	Indice necesar pentru a evalua gradul de fibroză hepatică
Testarea alfa2-macroglobinei; indicații: indice necesar pentru a evalua gradul de fibroză hepatică	Indice necesar pentru a evalua gradul de fibroză hepatică
Determinarea polimorfismului genetic (CC sau CT, sau TT), localizat pe cromozomul 19, legat cu regiunea ce codează IL-28B (sau IFN γ 3)	Necesar, mai ales, la pacienții cu genotipul 1 (A1). Acesta este unul dintre predictorii importanți ai răspunsului viral susținut.
Scintigrama hepatosplenică cu izotopi de Tc ⁹⁹	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei și splenomegaliei ➤ Diagnosticul diferențial proces difuz/proces de focar în ficat
Endoscopia digestivă superioară	➤ Evaluarea hipertensiunii portale
Laparoscopia	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei, splenomegaliei, ascitei, icterului, colestazei, limfadenopatiei etc. de genă confuză, când metodele neinvazive nu permit diagnosticul cert ➤ Efectuarea biopsiei hepatice țintite
Biopsia ficatului ✓ transcutanată „oarbă”; ✓ transcutanată sub controlul USG; ✓ prin laparoscopie.	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei ➤ Diagnosticul diferențial al etiologiei bolilor hepatice, când metodele neinvazive nu permit diagnosticul cert ➤ Evaluarea activității histologice și a stadiului de fibroză, inclusiv înainte de inițierea tratamentului etiologic

Tomografia computerizată standard, spiralată, la necesitate – TC în regim angiografic	➤ Diagnosticul diferențial al hepatomegaliei, splenomegaliei, ascitei, icterului, colestazei, limfadenopatiei etc. de geneză confuză
Rezonanța magnetică nucleară, la necesitate în regim colangiografic	➤ Confirmarea sau excluderea proceselor de focar
Colangiografia endoscopică retrogradă	➤ Diagnosticul diferențial al icterului și/sau colestazei de geneză neclară
ECG, microradiografia cutiei toracice	➤ Evaluarea patologiei concomitente

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

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

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

C.2.4.3.2. Descrierea metodelor și a tehnicilor

C.2.4.3.2.1. Evaluarea fazei infecției virale C

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

- Diagnosticul infecției VHC se bazează pe determinarea anticorpilor anti-VHC prin metoda EIA și a ARN-VHC printr-o metodă moleculară sensibilă (PCR în regimul *real-time*) (A1).
- Pentru diagnosticul de hepatită acută virală C este necesar de testat ARN-VHC, deoarece ARN-VHC apare înaintea anticorpilor anti-VHC (A2).
- În hepatitele acute, în prezența anticorpilor anti-VHC ”+” și a ARN-VHC ”-” bolnavii trebuie testați repetat peste câteva săptămâni (B2).
- Prezența anti-VHC ”+” și a ARN-VHC ”+” nu permite distincția unei exacerbări a hepatitei cronice virale C de suprapunerea unei hepatite virale acute de altă etiologie la bolnavii cu hepatită cronică C și pentru diagnostic corect sunt necesare alte date de laborator (B2).
- Prezența hepatitei cronice C se confirmă prin prezența concomitent a anticorpilor anti-VHC ”+” și a ARN-VHC ”+” (A1).
- La pacienții imunodificitari care prezintă semne de hepatită, dar anticorpii anti-VHC sunt negativi, este necesar de determinat ARN-VHC (B2).

Tabelul 12. Interpretarea markerilor infecției cu VHC

Ac anti-VHC	ARN VHC	Interpretarea
pozitiv	pozitiv	HV C acută / cronică în funcție de contextul clinic
pozitiv	negativ	Rezolvarea HV C / HV C acută cu nivel redus de viremie / test fals pozitiv (retestare peste 4-6 luni)
negativ	pozitiv	HV C acută timpurie / HV C cronică la imonocompromiși
negativ	negativ	Absența infecției cu VHC

Notă:

- ✓ Testul anti-VHC fals pozitiv este posibil în procesele autoimune cronice, dar poate să apară și la pacienții fără factori de risc și fără semne de boală hepatică.
- ✓ Testul anti-VHC fals negativ e posibil la bolnavii cu imunitate deprimată, de exemplu, cu infecția HIV, la persoanele cu insuficiență renală cronică sau cu crioglobulinemie esențială mixtă asociată, cu boli hematologice maligne etc.
- ✓ Cercetarea anticorpilor anti-VHC Ig M nu poate face discriminări între hepatita acută virală C și hepatita cronică virală C.

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

• **Serologice:**

- ✓ **Determinarea markerilor serologici ai infecției cu VHC.** Prezența anticorpilor anti-VHC Ig G pozitivi sugerează ideea prezenței infecției cronice cu VHC. Ac anti-VHC Ig M pozitivi sunt caracteristici hepatitei acute sau reactivării hepatitei cronice virale C (dacă vor fi asociați cu Ac anti-VHC Ig G). Detectarea anticorpilor anti-VHC Ig M nu este suficientă pentru a deosebi hepatita acută virală C de hepatita cronică virală C, deoarece unii pacienți cu hepatită cronică produc intermitent anticorpi anti-VHC Ig M; totodată, nu toți pacienții răspund la infecția acută cu VHC cu producerea anticorpilor anti-HCV Ig M.

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

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

• **Moleculare:**

✓ **Determinarea ARN-VHC**

- **Testele calitative** sunt folosite pentru determinarea prezenței sau absenței VHC. Sunt indicate: în cazurile când se suspectează o infecție acută, dar cu teste negative EIA; pentru confirmarea infecției cronice cu VHC la pacienții cu anticorpi anti-VHC pozitivi; pentru cei cu hepatită idiopatică, pentru bolnavii cu motive cunoscute pentru rezultate fals-negative la testarea anticorpilor.
- **Testele cantitative** sunt esențiale pentru stabilirea indicației terapeutice, individualizarea duratei acestora și previzionarea probabilității de răspuns virusologic.

Cele mai recente teste pentru determinarea nivelului de viremie (ARN-VHC) sunt bazate pe utilizarea reacției de polimerizare în lanț (PCR) în regim *real-time*. Ele pot detecta cantități minime de ARN-VHC (până la 10- 20 UI/ml) și pot cuantifica cu precizie nivelurile ARN-VHC de până la aproximativ 107 UI/ml. Determinarea încărcăturii virale este importantă în decursul terapiei antivirale.

- ✓ **Determinarea genotipului VHC.** Se face **obligatoriu** înainte de inițierea tratamentului, atât pentru alegerea tipului de tratament având în vedere schemele terapeutice distincte în funcție de genotipul identificat, cât și pentru a avea o predicție asupra răspunsului la tratament.

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

C.2.4.3.2.2. Evaluarea severității bolii hepatice

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

În ultimii ani au fost evidențiate deficiențe ale biopsiei hepatice și au fost dezvoltate și evaluate pe larg metode alternative noninvazive pentru pacienții cu infecție cronică cu VHC. Acestea includ markeri serologici și elastografia tranzitorie [3, 20]. Performanțele lor, utilizate singure sau împreună, au fost comparabile cu biopsia hepatică [3, 20]. Metodele noninvazive s-au dovedit a identifica cu exactitate pacienții cu fibroză ușoară sau cu ciroză. Ele sunt mai puțin capabile să discrimineze fibroza moderată de cea severă [3, 20].

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

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

Caseta 10. Evaluarea invazivă a histologiei hepatice

- **Biopsia ficatului** cu examenul histologic al biotatului este „standardul de aur” pentru diagnosticul HCV C. Se efectuează cu ac special, poate fi „oarbă” sau dirijată ecoscopic, laparoscopic sau preluată în timpul investigației transjugulare sau transfemorale. Deși biopsia hepatică este o procedură invazivă, riscul de complicații severe este foarte scăzut (1/4000-10000). Este important ca modelul acului de biopsie să fie de dimensiune suficient de mare, pentru a evalua cu precizie gradul de afectare hepatică, în special, fibroza [43] (A1). Pentru a fi considerat adecvat, fragmentul bioptic trebuie să aibă o lungime de 20-25 mm, un diametru de 1,2-1,3 mm și să conțină cel puțin 11 spații porte complete.
- ✓ Biopsia hepatică se efectuează numai în instituțiile medicale specializate și doar în lipsa contraindicațiilor, cum ar fi: tulburări de coagulare; insuficiență severă pulmonară, cardiacă; patologia pleuro-pulmonară pe dreapta (pleurezii, empiem, abces, pleuropneumonie); colangită septică, icter mecanic, peritonită, ascită avansată, leucemii, trombocitopenie severă etc.
- ✓ O biopsie hepatică nu este necesară, de obicei, la pacienții cu dovezi clinice de ciroză sau la cei pentru care tratamentul este indicat, indiferent de gradul de activitate sau de stadiul de fibroză (A1).
- **Tabloul morfologic al HCV C** este cel al unei hepatite cronice, care se încadrează în unul dintre gradele de severitate cuantificate prin sistemele de scorificare (*Knodell, HAI, Ishak, METAVIR*). Trăsăturile histologice sugestive în HCV C sunt: prezența agregatelor limfoide dense în spațiile porte; leziuni ale ducturilor biliare, de tip colangită nesupurativă; modificări degenerative hepatocitare – steatoza macroveziculară.

Caseta 11. Evaluarea noninvazivă a fibrozei hepatice

- **FibroTest** este un test special, conceput pentru a putea înlocui, în anumite cazuri, puncția-biopsie hepatică. **FibroTest - ActiTest** reflectă stadiile fibrozei și gradul procesului necroinflamator, conform sistemului internațional METAVIR, care permite interpretarea rezultatelor într-un mod simplu și universal. **FibroMax** oferă informații referitoare la diagnosticul: fibrozei hepatice, procesului necroinflamator al ficatului, steatozei hepatice, steatohepatitei alcoolice la pacienții cu etilism cronic, steatohepatitei nonalcoolice la pacienții cu obezitate, rezistență la insulină, hiperlipidemie, diabet. Simpla prelevare de sânge permite determinarea la timp a stadiului fibrozei, controlul evoluției fibrozei hepatice pe tot parcursul tratamentului, precum și urmărirea procesului necroinflamator.
- **FibroScan** este un dispozitiv ultramodern, neinvaziv pentru determinarea gradului de fibroză și stadializarea hepatopatiei. **FibroScan (elastografia)** este o tehnică introdusă recent, ce permite cuantificarea fibrozei hepatice pe baza analizei deplasării unei unde elastice de șoc care se propagă în țesutul hepatic. Principiul de funcționare a aparatului are la bază rezultatul studiilor histologice: cu cât ficatul este mai dur, cu atât gradul fibrozei este mai ridicat. Elasticitatea ficatului poate fi utilizată pentru evaluarea stadiului fibrozei. Pentru a-l determina, aparatul emite o undă de șoc plecând de la peretele toracic și măsoară viteza acestuia cu ajutorul unui fascicul de ultrasunete. Măsurarea elasticității ficatului este, de fapt, media a multiple măsurări efectuate în același punct de impact. Aparatul validează numai undele a căror viteză este constantă în parenchimul hepatic, ceea ce determină eliminarea artefactelor. Volumul explorat este de cel puțin 100 de ori superior eșantionului tisular obținut prin biopsia hepatică, un moment important fiind recunoașterea heterogenității distribuției fibrozei hepatice.
- Există un interes în creștere față de utilizarea metodelor noninvazive, inclusiv a markerilor serici și **elastografiei tranzitorii**, pentru evaluarea fibrozei hepatice, pentru a evita o biopsie hepatică sau pentru a o completa [44-51]. Elastografia tranzitorie, o metodă noninvazivă utilizată pe scară largă în Europa, oferă o mai mare precizie de diagnostic pentru detectarea cirozei, deși rezultatele ar putea fi confundate în timpul unei inflamații severe asociate cu niveluri ridicate ale ALT și limitele optime de cercetări, în cazul probelor hepatice rigiditatea variază între studii [52, 53].

C.2.4.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 12. Diagnosticul diferențial al HCV C

HCV C necesită diferențiere cu următoarele patologii:

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

Caseta 13. Repere în diagnosticul diferențial al HCV C

- Se impune diferențierea hepatitei cronice de ciroza hepatică (absența semnelor clinice de hipertensiune portală). Afirmarea suferinței hepatice cronice difuze în asociere cu insuficiența hepatocelulară cronică și / sau cu sindrom de hipertensiune portală este caracteristică CH.
- Pentru o diferențiere reușită este necesar de identificat formele clinice particulare de hepatită: colestatică, cu hipersplenism, cu manifestări endocrine, cu porfirie, cu manifestări autoimune.
- Stabilirea diagnosticului clinic de HCV C necesită certificarea etiologiei virale C a bolii, identificarea hepatitei cronice pe baza factorilor pozitivi: elevarea tansaminazelor cu durată de minim 6 luni, prezența semnelor histologice de hepatită cronică. Se iau în considerare și factorii de excludere (absența semnelor serologice, biochimice și morfologice pentru alte boli).

C.2.4.5. Criteriile de spitalizare

Caseta 14. Criteriile de spitalizare

- Hepatita cronică virală C primar depistată (ALT, AST normale sau sporite), pentru precizarea diagnosticului și elaborarea tacticii de tratament adecvat.
- Necesitatea intervențiilor de diagnostic și de tratament, care nu pot fi executate în condițiile de ambulatoriu (biopsia ficatului, laparoscopia, inițierea tratamentului antiviral etc.).
- Evaluarea indicațiilor și contraindicațiilor pentru terapia antivirală în hepatita cronică virală C.
- Asocierea altor infecții (VHB cu sau fără VHD; VHS 1,2; VCM), care influențează evoluția HCV C.
- Apariția manifestărilor extrahepatice și autoimune în hepatita cronică C.
- Faza de reactivare VHC pe fundal de tratament ambulatoriu.

Notă. În HCV C există o disociere între nivelul activității serice ALT și substratul morfologic. La persoanele cu ALT normal s-au evidențiat modificări histologice sugestive sau severe de hepatită cronică C în 30-40% din cazuri.

C.2.4.6. Tratamentul HCV C

C.2.4.6.1. Modificarea comportamentului

Caseta 15. Modificarea comportamentului pacienților cu HCV C

- Excluderea surmenajului fizic și psihic.
- Renunțarea la: medicamentele hepatotoxice, extractele hepatice, fizioterapia cu încălzirea regiunii ficatului, tratamentul balnear.
- Alimentația rațională (*anexa I*), cu evitarea meselor abundente, fracționată: de 4-5 ori/zi (masa 5 după Pevzner).
- Evitarea strictă a consumului de alcool sau de droguri.

C.2.4.6.2. Terapia medicamentoasă

C.2.4.6.2.1. Scheme de tratament pentru HCV C

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

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

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

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

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

* Eficacitatea medicamentelor este dovedită în studii locale.

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

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

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

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

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

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

**Eficacitatea medicamentelor este dovedită în studii locale.

C.2.4.6.2.2. Principiile de tratament medicamentos

Caseta 16. Formele tratamentului medicamentos în HCV C

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

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

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

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

Caseta 17. Scopul și obiectivele tratamentului HCV C

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

Caseta 18. Evaluarea preterapeutică

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

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

Recomandabil:

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

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

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

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

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

Caseta 21. Contraindicațiile tratamentului antiviral cu interferoni în HCV C

Absolute:

- Depresie necontrolată, psihoze, epilepsie.
- Boli autoimune.
- Scorul Child-Pugh B 7 și mai multe puncte.
- Gravitatea sau cuplurile care nu doresc să facă o contracepție adecvată.
- Boli concomitente grave, așa ca insuficiența cardiacă, hipertensiunea arterială necontrolată, DZ necontrolat, BPCO.

Pacienții cu contraindicații absolute nu trebuie să primească terapia antivirală (A1).

Relative:

- Indicii cercetărilor biochimice – datele de laborator ale sângelui modificate:
 - hemoglobina (Hb) < 130 g/l pentru bărbați și Hb < 120 g/l pentru femei
 - neutrofile < 1500 x 10⁶ /l
 - trombocite < 90 x 10⁹ /l
 - creatinina serică >1,5 mg/dl.
- Cardiopatie ischemică pronunțată, boli ale glandei tiroide netratate.

Caseta 22. Schemele de tratament antiviral în HCV C

Prima linie de tratament al hepatitei cronice C:

Recomandări:

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

Opțiuni actuale de terapie*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Notă:

- Relapsul la tratamentul combinat cu Peg INF- α plus ribavirină se atestă la 15-25% din pacienți. Bolnavii cu relaps stabilit după terapia antivirală standard combinată răspund pozitiv la tratamentul repetat în același regim în 32-53% cazuri.
- După datele majorității trialurilor persoanele cu genotipul 1, care înainte nu au răspuns la tratamentul cu Peg INF- α plus ribavirină, la terapia repetată dau răspuns pozitiv în 4-14% cazuri.

Caseta 25. Efectele adverse ale tratamentului antiviral în HCV C

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

Caseta 26. Micșorarea dozei sau anularea tratamentului

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

Caseta 27. Terapia antivirală ghidată de răspunsul virusologic

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

Caseta 28. Măsurile pentru îmbunătățirea răspunsului la tratamentul antiviral

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

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

Caseta 29. Monitorizarea bolnavilor cu infecție VHC după tratament antiviral

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

Caseta 30. Tratamentul bolnavilor cu boli hepatice grave

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

C.2.4.6.2.2.2. Tratament cu hepatoprotectori

Caseta 31. Medicamente cu efect hepatoprotectiv, antifibrotic, antioxidant

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

C.2.4.7. Supravegherea pacienților

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

Tabelul 19. Supravegherea pacienților cu HCV C de către medicul de familie

Intervenții și proceduri de diagnostic	Indicații	Frecvența
Obligatoriu:		
Control la medicul de familie	La toți bolnavii cu HCV C	2 ori/an
Hemoleucogramă, trombocite		2 ori/an
ALT, AST		2 ori/an
Bilirubină		O dată/an
Albumină, protrombină		O dată/an
Alfa-fetoproteină		O dată/an
USG organelor abdominale		O dată/an
ECG, microradiografia cutiei toracice, analiza generală a urinei		O dată/an
Recomandabil:		
Anti-VHC, Anti-VHC Ig M, AgHBs, anti-HBc și anti-HBs	Concretizarea diagnozei	O dată/an
<ul style="list-style-type: none"> • Colesterol, uree, glucoză serică • Fosfatază alcalină, GGTP • Proteina totală și fracțiile ei 	Precizarea funcției hepatice, diagnosticarea complicațiilor	O dată/an
<ul style="list-style-type: none"> • FEGDS 	Screeningul complicațiilor și depistarea patologiei concomitente	O dată/an

Tabelul 20. Supravegherea pacienților cu HCV C de către medicul-specialist

Intervenții și proceduri de diagnostic	Indicații	Frecvența
Obligatoriu:		
Control la gastroenterolog, hepatolog	Evidența evoluției bolii	2 ori/an
Hemoleucograma, trombocite	Evaluarea gradului de activitate și screeningul complicațiilor	2 ori/an
ALT, AST, bilirubina, protrombina, albumina, GGTP, fosfataza alcalină, colesterol total		2 ori/an
ARN VHC, test cantitativ, metoda PCR, în regim <i>real-time</i>	Ghidarea calitativă a tratamentului antiviral, de asemenea, aprecierea răspunsului viral în finalul tratamentului și „ <i>răspunsul virusologic susținut</i> ” (SVR) peste 24 de săptămâni după sistarea terapiei.	La 4, 12, 24 săptămâni de la inițierea tratamentului antiviral, la finalul tratamentului, și peste 24 săptămâni după sistarea terapiei antivirale
α-fetoproteina (pentru screeningul carcinomului hepatocelular)	Screeningul carcinomului hepatocelular	2 ori/an
USG organelor abdominale	Evaluarea evoluției bolii	2 ori/an
FEGDS sau R-scopia esofagului și a stomacului	Screeningul complicațiilor și depistarea patologiei concomitente	1-2 ori/an
ECG, microradiografia cutiei toracice, analiza generală a urinei, ureea, colesterol, glucoza		1-2 ori/an

Recomandabil		
Markeri virali: <ul style="list-style-type: none"> • AgHBs, anti-HBc, anti-HBs • Ac anti-VHS tip 1,2 Ig G și Ig M, anti-VCM 	Depistarea posibilei asocieri între HCV C și infecția cu VHB, VHS, tipurile 1, 2, VCM	După indicații
<ul style="list-style-type: none"> • Autoanticorpi: ANA, AMA, anti-SMA, anti-LKM, antitireoglobulină, antiperoxidază etc. • Crioglobuline 	Determinarea manifestărilor autoimune și extrahepatice	
Fe seric, transferina, feritina	Pentru excluderea hemocromatozei	
Ceruloplasmina, Cu seric și urinar	Pentru excluderea bolii Wilson	
T și B limfocite, Ig A, Ig M, Ig G, CIC	Aprecierea statusului imun umoral și celui celular	
Markerii indirecți de fibroză hepatică: procolagen I, III; apolipoproteina A2, IL-1, IL-10, TNF etc.	Evaluarea diagnozei și tacticii de tratament	
✓ USG Doppler a sistemului portal	Evaluarea prezenței hipertensiunii portale.	O dată/an
✓ Scintigrama hepatosplenică cu izotopii de Tc ⁹⁹	Diagnostic diferențial al hepatomegaliei și al splenomegaliei. Screeningul complicațiilor	După indicații
✓ Tomografia computerizată	Precizarea diagnozei incetare Screeningul complicațiilor	După indicații
✓ Rezonanța magnetică nucleară		

C.2.6. Complicații (subiectul protocoalelor separate)

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

D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI

<p>D.1. Instituții de asistență medicală primară</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie; • asistenta medicală de familie; • laborant. <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • acces pentru USG abdominală; • acces pentru FEGDS; • laborator clinic și biochimic standard pentru: analiză generală a sângelui, trombocite, analiză generală a urinei, glucoză, colesterol total, protrombină, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, α-fetoproteină; • acces pentru analize imunologice și virusologice: AgHBs, anti-HBc, anti-VHC, anti-VHD. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatoprotectori: silimarină, acid ursodeoxicolic, fosfolipide esențiale, BioR, pacovirină. • Antioxidanți: acid ascorbic, retinol, tocoferol. • Antifibrozanți: pentoxifilină. • Aminoacizi (<i>per os</i>): aspartat de arginină, ademetionină. • Vitamine: tiamină, piridoxină, cianocobalamină, acid folic etc.
<p>D.2. Instituții/secții de asistență medicală specializată de ambulatoriu</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic-gastroenterolog /hepatolog certificat sau, în lipsa acestuia, infecționist/hepatolog certificat; • medic-specialist în diagnosticul funcțional; • radiolog; • medic de laborator; • asistente medicale. <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; • aparat pentru USG abdominală; • fibrogastroduodenoscop; • cabinet radiologic; • laborator clinic și biochimic pentru: analiză generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiză generală a urinei, glucoză, protrombină, timp de protrombină (Quick), INR, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, albumina, Na, K, Cl, Fe seric, transferină, uree, creatinină, fibrinogen, HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide; • laborator imunologic pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D, a markerilor bolilor hepatice autoimune: ANA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; • acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler, TC, RMN, scintigrafia hepatosplenică, ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD – prin PCR . <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hepatoprotectori: silimarină, acid ursodeoxicolic, fosfolipide esențiale, BioR, pacovirină. • Antioxidanți: acid ascorbic, retinol, tocoferol. • Antifibrozanți: pentoxifilină. • Aminoacizi (<i>per os</i>): aspartat de arginină, ademetionină. • Vitamine: tiamină, piridoxina, cianocobalamină, acid folic etc.

<p>D.3. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de terapie și secții de boli infecțioase ale spitalelor raionale, municipale</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> internist; medic-specialist în diagnostic funcțional; medic-specialist în ultrasonografie și endoscopie; medic-imagist; asistente medicale; acces la consultații calificate: gastrolog/hepatolog, infecționist, psihoneurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg/gastrochirurg. <p>Aparate, utilaj: aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; aparat pentru USG abdominală; fibrogastroduodenoscop; cabinet radiologic; laborator clinic și biochimic pentru: analiză generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiză generală a urinei, glucoză, protrombină, timp de protrombină (Quick), INR, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, albumină, Na, K, Cl, Fe seric, transferină, uree, creatinină, fibrinogen, lipidogramă: HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide; laborator imunologic pentru determinarea markerilor virali ai hepatitelor B, C și D, a markerilor autoimuni: ANA, AMA, SMA, anti-LKM etc.; acces pentru efectuarea examinărilor: USG-Doppler, TC, RMN, scintigrafia hepatosplenică, ADN VHB, ARN VHC, ARN HDV prin PCR. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Enumerate pentru tratament la nivel de instituții consultative de diagnostic, preponderent pentru introducere parenterală; Aminoacizi: aspartat de arginină, aminoplasmal Hepa 10%, ademetionină Soluții de electroliți și coloide: K, Na, Dextran 70 etc.
<p>D.4. Instituții de asistență medicală spitalicească: secții de gastrologie/hepatologie ale spitalelor municipale și republicane; IMSP - Spitalul Clinic Republican, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> gastrolog/hepatolog; medic-specialist în diagnostic funcțional; medic-specialist în ultrasonografie și endoscopie; medic-imagist; asistente medicale; acces la consultații calificate: psihoneurolog, nefrolog, endocrinolog, chirurg/gastrochirurg. <p>Aparate, utilaj: Aparate sau acces pentru efectuarea examinărilor și a procedurilor:</p> <ul style="list-style-type: none"> tonometru, fonendoscop, electrocardiograf, centimetru, cântar; aparat pentru USG abdominală; fibrogastroduodenoscop; cabinet radiologic; laborator clinic și biochimic pentru: analiză generală a sângelui, trombocite, reticulocite, analiză generală a urinei, glucoză, protrombină, timp de protrombină (Quick), INR, bilirubină și fracțiile ei, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, proteină totală și fracțiile ei, albumină, Na, K, Cl, Fe seric, transferină, uree, creatinină, fibrinogen, HDLC, LDLC, trigliceride, fosfolipide; endoscopie cu ligaturarea sau cu sclerozarea varicelor esofagiene; laparoscopie; colangiografie endoscopică retrogradă; angiografie; puncție-biopsie hepatică; tomografie spiralată; laborator de urgență; laborator virusologic (determinarea cantitativă de ADN VHB, ARN VHC, ARN VHD și virusuri hepatotrope); laborator bacteriologic. <p>Medicamente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Enumerate pentru tratament la nivel de instituții consultative de diagnostic, preponderent pentru introducere parenterală; Antivirale: interferoanele pegilate, ribavirină; Aminoacizi: aspartat de arginină, aminoplasmal Hepa 10%, ademetionină Soluții de electroliți și de coloide: K, Na, Dextran 70 etc.

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A îmbunătăți depistarea pacienților cu infecția VHC printre persoanele din grup de risc	1.1. Proporția persoane din grupul de risc supuse screeningului pentru depistarea infecției VHC pe parcursul unui an	Numărul persoanelor din grupul de risc supuse screeningului pentru depistarea infecției VHC pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane din grupul de risc pentru dezvoltarea infecției VHC care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		1.2. Proporția pacienților depistați cu infecție VHC pe parcursul unui an	Numărul pacienților depistați cu infecție VHC pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de persoane din grupul de risc pentru dezvoltarea infecției VHC care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
2.	A spori măsurile profilactice în domeniul prevenirii progresării infecției VHC cronice	2.1. Proporția pacienților cu infecție VHC cronică cărora pe parcursul unui an, în mod documentat, li s-a oferit informație de către medicul de familie (discuții, ghidul pacientului etc.) privind factorii de risc progresării bolii hepatice	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică cărora, în mod documentat, li s-a oferit informație de către medicul de familie (discuții, ghidul pacientului etc.) privind factorii de risc al progresării bolii hepatice pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
3.	A spori calitatea examinării și tratamentului pacienților cu HCV C fără complicații	3.1. Proporția pacienților cu infecție VHC cronică examinați și tratați conform recomandărilor "PCN HCV C la adult" în condiții de ambulatoriu pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică examinați și tratați conform recomandărilor "PCN HCV C la adult" în condiții de ambulatoriu pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		3.2. Proporția pacienților cu infecție VHC cronică examinați și tratați conform recomandărilor "PCN HCV C la adult" în condiții de staționar pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică examinați și tratați conform recomandărilor "PCN HCV C la adult" în condiții de staționar pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronică care au fost tratați în staționar pe parcursul ultimului an
		3.3. Proporția pacienților cu infecție VHC cronică tratați cu preparate antivirale conform recomandărilor "PCN HCV C la adult" pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică tratați cu preparate antivirale conform recomandărilor "PCN HCV C la adult" pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an

Nr.	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul al indicatorului	
			Numărător	Numitor
4.	A reduce ponderea complicațiile la pacienții cu infecție VHC cronică	4.1. Proporția pacienților cu infecție VHC cronică care pe parcursul unui an au dezvoltat ciroză și carcinom hepatocelular	Numărul pacienților cu infecție VHC cronică care au dezvoltat ciroză și carcinom hepatocelular pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an
		4.2. Rata mortalității prin infecția VHC cronică pe parcursul unui an	Numărul de decese prin infecția VHC cronică pe parcursul ultimului an x 100	Numărul total de pacienți cu infecție VHC cronică care se află la supravegherea medicului de familie pe parcursul ultimului an

ANEXE

Anexa 1. Principiile alimentației raționale

- Folosiți o alimentație variată, incluzând, în primul rând, produsele de origine vegetală, și nu animală.
- Consumați pâine produsă din cereale, paste făinoase, orez sau cartofi de câteva ori în zi.
- Tindeți spre o varietate cât mai largă de fructe și de legume, consumate preponderent în stare proaspătă (cel puțin 400 g exceptând cartofii).
- Mențineți-vă greutatea corporală în limitele recomandate (indicele masei corporale de la 20 la 25), inclusiv prin aplicarea efortului fizic adecvat în fiecare zi. Indicele masei corporale (IMC) se calculează după următoarea formulă: $IMC = \text{masa corporală (kg)} / \text{talie (înălțimea)}^2 (m)$.
- Țineți sub control consumul de grăsimi, care să nu depășească 30% din totalul caloriilor ingerate, substituind maximal grăsimile de origine animală cu cele de origine vegetală sau cu margarine fine.
- Înlocuiți carnea grasă și derivatele ei cu fasole, leguminoase (mazăre, năut, linte, soia), pește, carne de pasăre sau carne slabă.
- Preferați lapte și produse lactate (chefir, brânză, lapte bătut, iaurt, lapte acru, telemea) degresate și nesărate.
- Selectați pentru uz curent produsele care conțin cantități mici de zahăr, reduceți consumul de zahăr rafinat, prin limitarea dulciurilor și a băuturilor răcoritoare.
- Ingestia de alcool (în cazul în care nu sunt indicații pentru excludere) nu trebuie să depășească 50 ml alcool tărie (45-50%) sau 200-250 ml vin cu 10-12% alcool, sau 500 ml bere cu 2,5% alcool (în medie 0,5 g/kg de etanol).
- Preparați alimente prin metode securizate și igienice. Reducerea cantităților de grăsimi folosite se obține dacă bucatele se prepară în baie de aburi, prin fierbere, la cuptor sau în cuptorul cu microunde.

Anexa 2. Ghidul pacientului cu HCV C

Ficatul este cel mai mare organ din corpul omenesc, este situat în cadranel superior pe dreapta a abdomenului, este acoperit de coaste. Cântărește 1500 g, ceea ce înseamnă 1/50 parte din masa corpului. Anatomic este format din 4 lobi: lobul stâng și lobul drept, lobul pătrat și lobul caudat. Lobul drept este de aproximativ 6 ori mai mare decât stângul.

Ficatul este un organ foarte important pentru viață, îndeplinește rolul de filtru pentru organismul uman.

REȚINEȚI funcțiile ficatului:

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

Ce este hepatita cronică C?

Hepatita cronică C este o boală inflamatorie hepatică, determinată de virusul hepatic C, cu durată de mai mult de 6 luni, cu potențial de progresare spre ciroză hepatică.

Cauzele hepatitei cronice:

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

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

Căile de transmitere a infecției cu VHC sunt: *percutanată* (prin introducerea intravenoasă a medicamentelor și a drogurilor cu utilaj medical nesteril, prin tatuaje, piercing, acupunctură, prin manopere chirurgicale, stomatologice, în caz de transplant de organe și țesuturi), *sexuală* (contacte sexuale neprotejate, homosexuali), *perinatală* (de la mama infectată cu VHC la copilul nou-născut).

Persistența VHC și cronicizarea hepatitei depinde de factorii virali (mărimea inoculului, calea de transmitere, nivelul viremiei, genotipul viral) și ai gazdei (sexul – rata de cronicizare este mai mare la bărbați), vârsta (infecțarea la vârsta mai înaintată), coinfecția cu VHB sau HIV, asocierea etilismului, prezența unui deficit imun.

Care sunt semnele hepatitei cronice?

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

Acuzele unui bolnav cu hepatită cronică:

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

Complicațiile hepatitei cronice virale C sunt:

- ✓ **ciroza hepatică**, care se dezvoltă în 20% din cazuri, timp de 20 de ani,
- ✓ **carcinomul hepatocelular**, ce se dezvoltă după o evoluție de 30 de ani la 4%-5% din cazuri de VHC pe an.

Care sunt măsurile de prevenire a hepatitei cronice C?

Actualmente hepatita C nu are o formă eficace de profilaxie din cauza eterogenității sale.

Măsurile de încetinire a progresării hepatitei cronice:

- ✓ evitarea alcoolului;
- ✓ evitarea medicamentelor neprescrise de medic;
- ✓ vaccinarea contra hepatitei A și B.

Măsurile pentru reducerea riscului de transmitere a infecției cu virusul hepatic C altor persoane:

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

Concluzii

- Hepatita cronică C nu este o maladie letală, ea poate fi și trebuie tratată. Pacienții cu hepatică cronică C trebuie să fie sub control medical permanent.
- Alegerea schemei optime de tratament pentru fiecare pacient o poate face doar medicul-specialist.
- Este dovedit rolul obezității, consumului de alcool ca factori de progres și ca factori potențiali de rezistență la tratamentul antiviral în HCV C, ceea ce argumentează eliminarea sau tratarea acestor factori.
- Doar în cazul respectării stricte a cerințelor medicului se poate obține succes în tratamentul pacienților cu hepatită cronică.

BIBLIOGRAFIE

1. AISF (Italian Association for the Study of the Liver), Italian Society of Infectious, Tropical Diseases, Italian Society for the Study of Sexually Transmitted Diseases. *Practice guidelines for the treatment of hepatitis C: recommendations from an AISF/SIMIT/SIMAST Expert Opinion Meeting*. In: Dig. Liver Dis., 2010; 42:81-91.
2. Antaki N., Craxi A., Kamal S., Moucari R., Van der Merwe S., Haffar S. et al. *The neglected hepatitis C virus genotypes 4, 5 and 6: an international consensus report*. In: Liver Int., 2010; 30:342-355.
3. Antonio Craxi, Jean-Michel Pawlotsky, Heiner Wedemeyer; Kristian Bjoro, Robert Flisiak, Xavier Forns, Mario Mondelli, Marcus Peck-Radosavljevic, William Rosenberg, Christoph Sarrazin. European Association for the Liver. Clinical Practice Guidelines: *Management of hepatitis C virus infection*. In: Journal of Hepatology, 2011, 55: 245-264.
4. Bedossa P. *Liver biopsy*. In: Gastroenterol. Clin. Biol., 2008; 32:4-7.
5. Castera L., Sebastiani G., Le Bail B., de Lidinghen V., Couzigou P., Alberti A. *Prospective comparison of two algorithms combining non-invasive methods for staging liver fibrosis in chronic hepatitis C*. In: J. Hepatol. 2010; 52:191-198.
6. Cernescu Costin, Ruta Simona, Gheorghe Liana, Iacob Speranța, Popescu Irinel, Richard Sebastian Wanless *Guide to Hepatitis C Treatment*. 2011 Edition.
7. de Bruijne J., Buster EHCJ., Gelderblom H.C., Brouwer J.T., de Knegt R.J., van Erpecum K.J., et al. *Treatment of chronic hepatitis C virus infection*. Dutch national guidelines. In: Netherlands J. Med., 2008; 66:311-322.
8. Degos F., Perez P., Roche B., Mahmoudi A., Asselineau J., Voitot H et al. *Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study)*. In: J. Hepatol., 2010; 53:1013-1021.
9. *Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C*. National Guideline Clearinghouse, 2007, www.guideline.gov
10. Hatzakis A., Wait S., Bruix J. et al. *The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference*. In: J. Viral Hepat., 2011; 18 Suppl. 1:1-16.
11. *Hepatologie bazată pe dovezi*. Ghid practic național. Sub redacția V-T. Dumbrava, Chișinău, 2005, 334 p.
12. Ishak K., Baptista A., Bianchi L., Callea F., De Groote J., Gudat F. et al. *Histological grading and staging of chronic hepatitis*. In: J. Hepatol., 1995; 22:696-699.
13. Lavanchy D. *The global burden of hepatitis C*. In: Liver Int. 2009; 29:74-81.
14. Marc G. Ghany, Doris B. Strader, David L. Thomas, Leonard B. Seef F./ AASLD. Practice guidelines 2009. *Diagnosis, Management and Treatment of hepatitis C*. An update 2009.
15. Mauss Stefan, Berg Thomas, Rockstroh Juergen, Sarrazin Christoph, Wedemeyer Heiner. *Hepatology*, 2012, Third edition, 547 p.
16. *Medicina internă*. Volumul II. *Gastroenterologie, hepatologie, reumatologie*. Sub. red. C. Babiuc, V. Dumbrava, Chișinău, 2007.
17. Moreno C., Deltenre P., Pawlotsky J.M., Henrion J., Adler M., Mathurin P. *Shortened treatment duration in treatment-naive genotype 1 HCV patients with rapid virological response: a meta-analysis*. In: J. Hepatol., 2010; 52:25-31.
18. Orens J.B., Estenne M., Arcasoy S., Conte J.V., Corris P., Egan J.J. et al. *International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update (a consensus report from the pulmonary scientific council of the International Society for Heart and Lung Transplantation)*. In: J. Heart Lung. Transplant, 2006; 25:745-755.
19. Parkes J., Guha I.N., Roderick P., Harris S., Cross R., Manos M.M. et al. *Enhanced Liver Fibrosis (ELF) test accurately identifies liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C*. In: J. Viral Hepat., 2011; 18:23-31.
20. Poynard T., Ngo Y., Munteanu M., Thabut D., Massard J., Moussalli J. et al. *Biomarkers of liver injury for hepatitis clinical trials: a meta-analysis of longitudinal studies*. In: Antiviral Therapy, 2010; 15:617-631.
21. Rauch A., Kutalik Z., Descombes P. et al. *Genetic variation in IL28B is associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genome-wide association study*. In: Gastroenterology, 2010, 138:1338-1345.
22. Rousselet M.C., Michalak S., Dupre F., Croue A., Bedossa P., Saint-Andre J.P. et al. *Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis*. In: Hepatology 2005; 41:257-264.
23. Rumi M.G., Aghemo A., Prati G.M., D'Ambrosio R., Donato M.F., Soffredini R. et al. *Randomized study of peginterferon-alpha 2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha 2b plus ribavirin in chronic hepatitis C*. In: Gastroenterology, 2010; 138:108-115.
24. Sarrazin C., Berg T., Ross R.S., Schirmacher P., Wedemeyer H., Neumann U. et al. *Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis C virus (HCV) infection*. The German guidelines on the management of HCV infection. In: Z. Gastroenterol., 2010; 48:289-351.
25. Sarrazin C., Susser S., Doehring A., Lange C.M., Muller T., Schleckler C. et al. *Importance of IL28B gene polymorphisms in hepatitis C virus genotype 2 and 3 infected patients*. In: J. Hepatol., 2011; 54:415-421.
26. Simmonds P., Bukh J., Combet C., Deleage G., Enomoto N., Feinstone S. et al. *Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes*. In: Hepatology, 2005; 42:962-973.
27. Strader D.B., Wright T., Thomas D.L., Seeff L.B. *Diagnosis, management and treatment of hepatitis C*. American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), 2004.
28. Thomas D.L., Thio C.L., Martin M.P. et al. *Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus*. In: Nature, 2009, 461:798-801.
29. *Гастроэнтерология 2006-2007*. Клинические рекомендации. Ред. Ивашкин В.Т., Москва, 2006, с. 123-147.
30. *Планы ведения больных*. Москва, 2007, с. 238-272.

RECOMANDĂRI PENTRU AUTORI

Lucrările prezentate vor fi scrise pe foi de format A4, Times New Roman, 14, în Word 2003, la 1,5 intervale, cu câmpul de 2,5 cm pe toate laturile, folosindu-se o singură față a hârtiei.

Foia de titlu va conține titlul lucrării, prenumele și numele autorului (autorilor), titlul/gradul științific, instituția unde a fost elaborată lucrarea.

Lucrările vor fi însoțite de rezumate în limbile română, rusă și engleză, având un volum de până la 150-200 cuvinte fiecare, pe foi aparte.

Textul articolelor experimentale sau clinice cu un volum de până la 13 pagini și a publicațiilor scurte va include: introducere, metode și materiale, rezultatele obținute, discuții, concluzii și referințe bibliografice. Publicațiile medico-sociale, revistele literaturii, articolele de sinteză și materialele cu tematică farmaceutică nu vor depăși 18 pagini și vor conține cel mult 50 de referințe. Materialele informative – ordine, hotărâri ale Colegiului Ministerului Sănătății, programe naționale, hotărâri de guvern și legi din domeniul sănătății – vor fi publicate integral.

Materialele ilustrative (fotografii, desene, figuri, scheme, diagrame), într-un număr minim, vor conține numărul în ordinea în care sunt citate și vor fi prezentate în text, ci atașate lucrării. Se acceptă numai desene realizate în tuș negru sau în variantă electronică negru-alb, fotografii realizate pe hârtie fotografică mată.

Legenda figurilor și tabelelor va fi dată pe baza lor.

Formulele matematice sau chimice vor fi scrise citeț și corect (să se diferențieze clar nivelul pentru indici, exponenți, literele majuscule sau minuscule și simbolurile grecești).

Referințele bibliografice vor fi prezentate la sfârșitul lucrării în ordinea alfabetică a numelui

autorilor, fiind numerotate. Titlurile fără autor se înscriu în ordinea anului de apariție. Bibliografia va corespunde cerințelor internaționale *Committee of Medical Journal Editors* față de publicațiile medicobiologice. În text, citările se fac prin indicarea între bare drepte a poziției din lista bibliografică.

Lucrările vor fi prezentate în 2 exemplare cu toate elementele corespunzătoare, însoțite de CD, pe care se va indica numele autorului, denumirea articolului, file-ul și versiunea. La sfârșitul articolului autorul va indica postul și instituția în care activează, telefonul de contact și adresa electronică.

Scrisoarea de însoțire. Lucrările vor fi însoțite de o scrisoare din numele conducătorului instituției sau al autorului, responsabil pentru corespondență. Scrisoarea va confirma faptul că toți autorii sunt de acord cu conținutul și că materialele date n-au fost publicate anterior.

În atenția autorilor:

- articolele sunt recenzate de specialiștii din domeniul respectiv;
- în cazul în care manuscrisul este restituit autorului pentru revizuire, modificare sau prescurtare, se va prezenta varianta nouă și varianta inițială a manuscrisului;
- corectura nu se expediază autorului;
- redacția nu este responsabilă pentru veridicitatea materialelor publicate;
- articolele prezentate necorespunzător regulilor descrise nu vor fi înregistrate și examinate.

Prezentarea. Manuscrisele vor fi depuse pe numele redactorului-șef **Constantin Ețco**, dr. habilitat, profesor universitar, catedra *Economie, management și psihopedagogie*, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie *Nicolae Testemițanu*, pe adresa:

Bd. Ștefan cel Mare, 194^a (blocul 4, et. 4)
MD-2004, Chișinău, Republica Moldova
Telefon: (3732) 22-63-56, 20-52-15 Fax: 24-23-44
e-mail: economiemanagement@yahoo.com