

 MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA		Protocol clinic standardizat Copil născut din mamă cu Hepatita virală B	
A. Partea introductivă			
A.1.	Diagnostic	Hepatita virală B	
A.2.	Codul bolii (CIM 10)	B16.9 Hepatita acută B fără agent Delta și fără comă hepatică Hepatita virală B (acută)	
A.3.	Utilizatorii	Secțiile de nou-născuți, reanimare și terapie intensivă neonatală	
A.4.	Scopul protocolului	Sporirea calității managementului nou-născuților cu Hepatita virală "B". A reduce complicațiile și mortalitatea prin Hepatita virală "B" acută (HVB)	
A.5.	Data elaborării	2014	
A.6.	Data revizuirii	2016	
A.7.	Definiția	Hepatita virală "B" este o boală de natură infecțioasă, agentul patogen fiind virusul hepatitei "B" (HBV). Virusul hepatic B , tip ADN, face parte din familia Hepadnaviridae, (8 genotipuri: A-H) iar boala mai este cunoscută și sub denumirea de hepatită serică, forma cea mai gravă hepatita neonatală. Cele mai mari concentrații ale virusului se găsesc în sânge și în leziunile deschise. Contaminarea prin virusul <u>hepatitei B</u> se face pe cale sanguină (transfuzie, injecții), sexuală și materno-fetală la <u>naștere</u> .	
A.8.	Informația epidemiologică	Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății hepatitele virale B sunt unele din cele mai răspândite patologii infecțioase din lume și rămîne în continuare o problemă stringentă pentru țara noastră. [47]. În Republica Moldova s-a determinat un nivel de portaj al AgHBs de peste 10%. Incidența HVB acute în Republica Moldova 11,43/ 100 mii de populație Hepatita virală B este considerată a 9-a cauză a mortalității în lume. Din anul 1997 până în prezent, indicele morbidității prin hepatita virală B acută s-a redus de la 35,2 cazuri la 100 mii populație în anul 1997 pînă la 2,3 cazuri la 100 mii populație în anul 2012. [55]. Letalitatea în ultimii ani nu depășește 0,8-1,0%.	
B. Partea generală			
B.1.	Nivel de asistență medicală antenatală		
	Descriere	Motive	Pași
B.1.1.	Profilaxia antenatală și diagnosticul antenatal al Hepatitei virale "B" Protecția personalului	Protejarea de contact cu lichidele biologice, care conțin virusul B în timpul examinării și acordării ajutorului medical pacienților Profilaxia Hepatitei virale "B" la nou-născuți din mame cu antecedente prenatale;	- Aprecierea factorilor de risc prenatali și diminuarea influenței lor C.1; - Conduita anepartum a copiilor din grupul de risc C.2; Obligatoriu: Vaccinarea specifică a personalului neimun. - Protecția personalului prin utilizarea

			articolelor de protecție individuală (mănuși, măști, halate).
B.2.Nivel de asistență medicală spitalicească			
B.1.2.	La internare		
	Descriere	Motive	Pași
B.1.2.1.	Depistarea precoce a semnelor MC ale SNC la nou-născuți.	- Depistarea precoce a semnelor de Hepatita B este importantă în confirmarea diagnosticului la timp și determinarea tacticii ulterioare de conduită și tratament - Stabilizarea pretransport și monitorizarea funcțiilor vitale permite preîntâmpinarea complicațiilor și transportarea ulterioară în Centrul Perinatal nivelul III pentru investigații și tratament.	- Anamneza cu aprecierea factorilor de risc C.1; - Examenul clinic C.3; - Examenul de laborator, paraclinic și imagistic; - Diagnosticul diferencial.
B.1.2.	Diagnosticul		
B.1.2.2.	Confirmarea diagnosticului de Hepatita B	Tactica de conduită și alegerea tratamentului depind de gradul de afectare și complicațiile bolii. C.5	Obligatoriu: - Anamneza cu aprecierea factorilor de risc C.1; - Examenul clinic C.3; - Examenul de laborator: C.4;
C. Descrierea metodelor, tehnicilor și procedurilor			
C.1	Factorii de risc		
	Anamneza mamei privitor statutul HBV, dacă lipsesc date, prelevarea analizei la naștere sau în primele ore după naștere		
C.2.	Semne clinice		
	- Cele mai multe infecții cu VHB sunt subclinice sau infecția asimptomatică este ușoară și anicterică: creșterea moderată a transaminazelor, ușoară hepatomegalie, prezența AgHBs. - Nou-născuții proveniți din mame cu HVB în ultimul trimestru de sarcină pot prezenta hepatită acută icterigenă sau anicterigenă: creșterea marcată a transaminazelor, stare generală alterată, hepatomegalie, urina hipercromă, scaune acolice pot prezenta hepatită fulminantă. - Majoritatea nou-născuților devin purtători cronici de AgHBs (persistența AgHBs peste 6 luni) dacă mamele prezintă și AgHBe și ulterior 1/3 din ei dezvoltă hepatită cronică, progresivă, care în final duc la ciroză, sau carcinoame hepatocelulare după vârsta de 6 ani. - Perioada de incubație este variabilă, între 3 și 10 săptămâni; totuși în caz de transfuzie masivă cu particule virale, incubația nu depășește o săptămână.		
C.3.	Examen obiectiv		
	Dacă transmiterea materno-fetală are loc în cursul celui de-<u>al treilea trimestru</u> sau dacă mama are un profil serologic de infecțiozitate (HBsAg,) <u>nou-născut</u>ul poate prezenta o hepatită clinică. Icter, hipotonie, balonări, uneori hepatomegalie, ascită și hiperbilirubinemie și cateodată chiar o formă fulminantă. Hepatita fulminantă poate să se observe la <u>nou-născuți</u> în urma administrării de sânge sau de plasmă contaminată sau născuți de la mamă, purtătoare cronică de hepatită B.		

C.4.	Examinările de laborator și funcționale <i>Testele specifice în diagnosticarea HVB acută.</i> Diagnosticul pozitiv de hepatită virală, suspectate în baza datelor clinice și epidemiologice se precizează numai cu ajutorul testelor specifice de laborator: · Directe: - determinarea ADN virusului B (reacția de polimerizare în lanț - PCR); · Îndirecte: - prezența Antigenilor în organism: AgHBs, AgHBe - determinarea anticorpilor (anti HBc IgM și IgG, anti HBe, anti HBs) formați în procesul răspunsului imun al organismului la pătrunderea agentului infecțios prin metoda imunofermentativă (ELISA).																																	
C.5.	Tratament																																	
C.5.1.	Măsurile generale																																	
	1. Se efectuează scăldatul copilului, dacă este murdar de sânge 2. Tratament preventiv 3. Nou-născutul nu se izolează 4. Alimentația naturală nu se întrerupe																																	
C.5.2.	Terapia medicamentoasă																																	
C.5.2.1.	Imunoprofilaxia																																	
	Dacă Ag HBS matern negativ – nici un tratament. Dacă Ag HBS matern pozitiv +: 1. A efectua în sala de naștere vaccinarea HBV până la două ore de viață. 2. Imunoglobulină anti AgHBs 200 UI i.m. (40 UI/kg și nu mai puțin de 100 UI). Administrarea de imunoglobulină este eficientă dacă se face cât mai curând de la naștere dar și în primele 12 ore în doză de 0,5 ml i.m. Celelalte doze vor fi administrate la 1-2 săptămâni, respectiv 6 luni. (la moment nu este în țară.) Dacă Ag HBS necunoscut: a preleva analiza maternă la Ag HBS. La copiii cu creșterea ALT mai mult de 2 ori față de limita superioară (faza de seroconversie). Interferon alfa 2a: 0,1 MU/kgc (3-6 MU/m ²) X 3/săpt., 4-6 luni. Factorii predictivi pentru răspunsul la interferon: niveluri crescute de transaminaze, niveluri scăzute de ADN viral, inflamația hepato-celulară, dobândirea tardivă a infecției.																																	
C.5.2.2.	Terapia în sarcină																																	
	Lamivudina – 3 mg/kgc/zi, 1 an																																	
C.5.2.3.	Prevenirea Hepatitei B la nou-născuții la termen și la prematuri																																	
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Statut</th><th>Mame AgHBs + pozitiv</th><th>Mame AgHBs + pozitiv</th><th>Mame AgHBs necunoscut</th><th>Mame AgHBs necunoscut</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Termen/greutate</td><td>< sau = 2kg < sau = 32 săptămâni</td><td>> 2 kg > 32 săptămâni</td><td>< sau = 2kg < sau = 32 săptămâni.</td><td>> 2kg > 32 săptămâni.</td></tr> <tr> <td>La naștere (primele 12 ore)</td><td>Vaccin și Imunoglobulina</td><td>Vaccin și Imunoglobulina</td><td>Vaccin și Imunoglobulina</td><td>Vaccin și Imunoglobulina</td></tr> <tr> <td>Primele 7 zile</td><td></td><td></td><td></td><td>Vaccinare dacă Mama HBS + pozitivă</td></tr> <tr> <td>Schema vaccinerii (în luni de viață)</td><td>0,1,2 și 6 luni</td><td>0,1 și 6 luni</td><td>0,1,2 și 6 luni</td><td>0,1 și 6 luni</td></tr> <tr> <td>Control AgHBs</td><td>Da</td><td>Da</td><td>Dacă mama</td><td>Dacă mama</td></tr> </tbody> </table>				Statut	Mame AgHBs + pozitiv	Mame AgHBs + pozitiv	Mame AgHBs necunoscut	Mame AgHBs necunoscut	Termen/greutate	< sau = 2kg < sau = 32 săptămâni	> 2 kg > 32 săptămâni	< sau = 2kg < sau = 32 săptămâni.	> 2kg > 32 săptămâni.	La naștere (primele 12 ore)	Vaccin și Imunoglobulina	Vaccin și Imunoglobulina	Vaccin și Imunoglobulina	Vaccin și Imunoglobulina	Primele 7 zile				Vaccinare dacă Mama HBS + pozitivă	Schema vaccinerii (în luni de viață)	0,1,2 și 6 luni	0,1 și 6 luni	0,1,2 și 6 luni	0,1 și 6 luni	Control AgHBs	Da	Da	Dacă mama	Dacă mama
Statut	Mame AgHBs + pozitiv	Mame AgHBs + pozitiv	Mame AgHBs necunoscut	Mame AgHBs necunoscut																														
Termen/greutate	< sau = 2kg < sau = 32 săptămâni	> 2 kg > 32 săptămâni	< sau = 2kg < sau = 32 săptămâni.	> 2kg > 32 săptămâni.																														
La naștere (primele 12 ore)	Vaccin și Imunoglobulina	Vaccin și Imunoglobulina	Vaccin și Imunoglobulina	Vaccin și Imunoglobulina																														
Primele 7 zile				Vaccinare dacă Mama HBS + pozitivă																														
Schema vaccinerii (în luni de viață)	0,1,2 și 6 luni	0,1 și 6 luni	0,1,2 și 6 luni	0,1 și 6 luni																														
Control AgHBs	Da	Da	Dacă mama	Dacă mama																														

	și Ac anti-HBs de la 1 până 4 luni după ultima vaccinare			este Ag HBS + pozitivă	este Ag HBS + pozitivă
Abrevierile folosite în document					
VHB	virusul hepatic B				
HVB acută	hepatita virală B acută	ALAT		alaninaminotranferaza	
ADN	acidul dezoxiribonucleic	ASAT		aspartataminotransferaza	
AgHBc	antigen HBc	ELISA		test cu enzime legate de imunosorbenți (enzyme linked immunosorbent assay)	
AgHBe	antigen HBe	PCR		reacție de amplificare genomică cu ajutorul polimerazei (polymeraze chain reaction)	
AgHBs	antigen HBs	IgG		Imunoglobulină G	
anti HBc IgG	anticorpi către AgHBc IgG	IgM		Imunoglobulină M	
antiHBc IgM	anticorpi către AgHBc IgM	sc		subcutanat	
anti Hbe	anticorpi către AgHBe	i.m.		intramuscular	
antiHBs	anticorpi către AgHBs	i.v.		intravenos	

Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății nr.788 din 08 august 2014 „Cu privire la aprobarea Protocoalelor clinice standardizate pentru medicii neonatologi din secțiile de reanimare și terapie intensivă neonatală”.

Elaborat de grupul de autori:

Petru Stratulat, director cercetare, inovare si transfer tehnologic, IMSP IMsiC, dr .hab. medicină, prof. univ. USMF ”N.Testemițanu”.

Alexandru Magulciac, șef secție copii nou-născuți, IMSP IMsiC.
Ludmila Oclanschi, medic coordonator secția copii nou-născuți IMSP IMsiC.

Bibliografie :

1. www.cdc.gov/nip; www.immunize.org/cdc/hepbmemo.pdf; www.aap.org, AAP Clinical Report
2. Immunization of Preterm and Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. July 2003. 112(1): 193-198.
3. Chapter 44 Hepatitis B in pregnancy. South Australian Perinatal Practice Guidelines. South Australian Perinatal Practice Guideline Workgroup. Revised 2011
4. Australian Government, Department of Health and Aging 2007 National Immunisation Program.
[http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/E875BA5436C6DF9BCA2575BD001C80BF/\\$File/nip-schedule-card-july07.pdf](http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/E875BA5436C6DF9BCA2575BD001C80BF/$File/nip-schedule-card-july07.pdf)
5. National Hepatitis B Strategy 2010–2013. Australian Government. Department of Health and Aging 2010. [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/ohp-national-strategies-2010-hepb/\\$File/hepb.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/ohp-national-strategies-2010-hepb/$File/hepb.pdf)
6. Peters MG. Special Populations with Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology* 2009;49:S146-S155
7. Lee C, Gong Y, Brok J, et al. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2006;332(3737):328-36.
8. The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists. Hepatitis B. RANZCOG College Statement C-Gen 3. 2009.
9. NSW Ministry of Health ‘Screening for Sexually Transmissible Diseases (STDs) and Blood Borne Viruses (BBVs) in Pregnancy’ Doc No GL2005_024
http://www.health.nsw.gov.au/policies/GL/2005/pdf/GL2005_024.pdf

10. Australian Immunisation Handbook 9th ed 2008. Australian Government Department of Health and Aging. <http://www.immunise.health.gov.au/>
11. Management of Perinatal Infections, 1st ed 2006. Edited by Dr Pamela Palasanthiran, Dr Mike Starr, and Dr Cheryl Jones. AUSTRALASIAN SOCIETY FOR INFECTIOUS DISEASES 2002
12. Australian Government , Dept of Health and Ageing 2011 : National Health (Immunisation Program - Designated Vaccines) Determination 2011 (No. 2) F2011L01616 [1] FDA.gov. [Vaccines, Blood & Biologics. Complete List of Vaccines Licensed for Immunization and Distribution in the U.S. Aug. 4, 2011.](#) Online. <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/UCM093833>.
13. World Health Organization. [Media Centre Fact Sheets. Hepatitis B.](#) August 2008. Online.<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
14. CDC.gov. [Vaccines: The Pink Book. Hepatitis B.](#)
15. CDC.gov. [Hepatitis B.](#) April 1, 2008. Online.
16. CDC. [Summary of Notifiable Diseases, United States, 2010.](#) (Historical Tables 1979-2010). *MMWR* June 1, 2010; 59(53): 1-111.
17. CDC.gov. [Hepatitis Statistics.](#) Disease Burden from Viral Hepatitis A, B, and C in the United States. Sept. 13, 2011..
18. WebMd. EMedicineHealth.com. [Hepatitis B.](#)
19. CDC.gov. Vaccines: [The Pink Book. Hepatitis B Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.](#) .
20. Kasper D, Fauci A, Longo D, et al. Disorders of the Gastrointestinal System: Prophylaxis: Hepatitis B. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 16th Edition. 2005. pp 1836-1837.
21. CDC.gov. Vaccines: [The Pink Book. Principles of Vaccination.](#)
22. Bridges Carolyn B. [Adult Immunization in the United States](#), 2012 Update. Jan. 5, 2012.
23. CDC.gov. Hepatitis B Information for Health Professionals. [Hepatitis B FAQs for Health Professionals.](#) Jan. 31, 2012.
24. Medalerts.org. VAERS Database. [Hepatitis All Events.](#)
25. Wasley A, Kruszon-Moran D, Kuhnert W, et al. [The Prevalence of hepatitis B Virus Infection in the United States in the Era of Vaccination.](#) *J Infect Dis.* (2010) 202(2):192-201.
26. CDC.gov. Vaccines. [2012 Adult Immunization Schedule. Changes in the Schedule Since Last Version.](#)
27. World Health Organization. Hepatitis B. World Health Organization Fact Sheet No. 2008.
28. CDC:MMWR. [Hepatitis B Virus: A Comprehensive Strategy for Eliminating Transmission in the United States through Universal Childhood Vaccination.](#) Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Sept. 1991. Online. (Accessed Feb 2012)
29. Afdahl NH. *Goals and Challenges in the Treatment of Hepatitis B.* Clinical Care Options 2005;
30. Andreanit O., Chazonilleres O., Calmys Y.,et all. *Hépatite virale B: dangers et precautions d'emploi de la lamivudine.* Gastroenterologie clinique et biologique. 2002, vol.26, N1, p. 51-56;
31. Craxi A., Antonucci G., Camma C., *Treatment Options in HBV.* *J Hepatol* 2006; 44(suppl 1): S77-S83;
32. Davis GL. *New Drug Targets and Advances in Therapeutics for the Treatment of viral Hepatitis.* Clinical Care Options 2006;
33. De Franchis R, Hadengue A, Lau G et al. *EASL International Consensus conference on Hepatitis B.* Sept. 2002 Geneva. *J Hepatol* 2003; 39(suppl): S3-S25;

34. *EASL Internatinal Consensus Conference on Hepatitis B*. 13-14 sept. 2002, Geneva. J Hepatol 2003; 38; 533-540;
35. Fattovich G. *Natural history and prognosis of hepatitis B*. Seminars in liver disease 2003; 23(1): 47-58;
36. Gish RG, Lau GKK. *New Data on HBV Disease*. Clinical Care Options 2005;
37. Jacobson IM. *Clinical Data on Long- Term Treatment of Hepatitis B*. Clinical Care Options 2005,
38. Kowdlez K. V., *Virologic Monitoring in hepatitis B: tools for determining treatment candidacy and response*. PJM. 2007, p.15;
39. Lee WM. *Hepatitis B virus infection*. N Engl JMed 1997; 337: 1733-1745;
40. Liang TJ. *Understanding Mechanisms of Drug Action and Viral Resistance in HBV*. Clinical Care Options 2005;
41. Maddrey WC. *Hepatitis B: an important public health issue*. J Med Virol 2000; 61: 362-366;
42. National Guideline Clearinghous. *Adult preventive health care: immunizations*. University of Michigan Health System - Academic Institution. 2004 May (revised 2007 Mar). 9 pages. [NGC Update Pending]
43. National Guideline Clearinghous. *Prevention and control of infections with hepatitis viruses in correctional settings*. Centers for Disease Control and Prevention – Federal Government Agency [U.S.]. 2003 Jan 24. 36 pages.
44. National Guideline Clearinghous. *Summary of recommendations for clinical preventive services*. American Academy of Family Physicians - Medical Specialty Society. 1996 Nov (revised 2007 Aug). 15 pages.
45. Palmer M., *Guide to hepatitis and liver disease*. New- York, 2004, p. 470;
46. Perrillo GM. *Therapy of Hepatitis B – Viral Suppresion or Eradication?* Hepatology vol 43, 2006; 2(suppl 1): S182-S193;
47. Protocol clinic național „Hepatita virală B acută la adulți” Chișinău, Iulie 2012
48. Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2007-2011
49. HOTARIRE Nr. 1143 din 19.10.2007 Publicat : 09.11.2007 în Monitorul Oficial Nr. 175-177;
50. Programul Național de Imunizări pentru anii 2006-2010 Hotarîrea Guvernului Republicii Moldova Nr. 523 din 16 mai 2006 (Monitorul Oficial, 9 iunie 2006, nr.87-90, p. II, art. 644);
51. Rusu G., Galetchi A., Popovici P., și al. *Boli infecțioase la copii*, Chișinău, 2004, 359 p.;
52. Spînu C., Iarovoi P., Holban T.; Cojuhari L., *Hepatita virală B*. Chișinău, 2008, 200 p.;
53. Вакцинопрофилактика гепатита В у недоношенных детей В. Н. Соннов, О. В. Шамшева ГОУ ВПО Российский государственный медицинский университет Росздрава, Роддом No 15, Москва <http://www.combiotech.com/> «Детские инфекции», 2006, No3
54. [Lack of Association Between Hepatitis B Birth Immunization and Neonatal Death: A Population-Based Study From the Vaccine Safety Datalink Project](#). Eriksen EM, Perlman JA, Miller A, Marcy SM, Lee H, Vadheim C, Zangwill KM, Chen RT, DeStefano F, Lewis E, Black S, Shinefield H, Ward JI. The Pediatric Infectious Disease Journal 2004;23(7):656-662.
55. Notă informativă cu privire la mersul realizării Programului Național și municipal de combatere a hepatitelor virale B, C, și D (2012-2016) pentru anul 2012