

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12 и 87/13), министерот за здравство донесе

**У П А Т С Т В О**  
**ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ**  
**ВИРУСЕН ХЕПАТИТИС**

**Член 1**

Со ова упатство се пропишува приодот кон дијагнозата и терапијата на вирусниот хепатитис.

**Член 2**

Начинот на дијагноза и терапија на вирусен хепатитис е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

**Член 3**

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на дијагностицирање и терапија на вирусниот хепатитис по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на вирусниот хепатитис при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

**Член 4**

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-9022/2

30 ноември 2013 година

Скопје

**МИНИСТЕР**

**Никола Тодоров**

---

## ВИРУСЕН ХЕПАТИТИС

МБД упатства  
5.10.2010

- Основни правила
- Основни принципи за дијагноза
- Хепатитис А
- Хепатитис Б
- Хепатитис Ц
- Делта агенс (хепатитис Д)
- Хепатитис Е
- Други форми на вирусен хепатитис
- Третман на хепатитис и индикации за специјалистичка интервенција
- Способност за работа
- Поврзани докази
- Анекс 1: Проценка на пациент со абнормални црнодробни тестови

### ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Хепатитис А и Е најдобро може да се превенираат со соодветна хигиена на храната и на водата за пиење, особено во високоризични земји.
- Хепатитис Б и Ц може да се превенираат со засилени мерки на заштита кај професиите со висок ризик и кај сексуалното однесување. Многу важен поединечен фактор на ризик за хепатитис Ц е интравенската злоупотреба на дрога.
- Профилакса со вакцинација за хепатитис А е индицирана пред патување во високоризични земји.
- Вакцинација за хепатитис Б е индицирана кај високоризични професии (**ннд Б**) и за ризични групи.

### ОСНОВНИ ПРИНЦИПИ ЗА ДИЈАГНОЗА

- При сомнение за акутен вирусен хепатитис, треба да се направат следниве тестови: ИгМ антитела кон вирусот на хепатитис А (anti-HAV IgM), HBsAg, ИгМ антитела кон хепатитис Б *core* антигенот (анти-HBcIgM) и анти-ХЦВ тест.
- Ако клинички благ хепатитис е придружен со симптоми сугестивни за мононуклеоза (температура, лимфаденопатија, спленомегалија, горнореспираторни симптоми), индицирани се следниве дополнителни тестови: брз тест за мононуклеоза или антитела кон Epstein-Barr вирус (анти-EBV) и антитела кон цитомегаловирус (анти-CMV тест).

### ХЕПАТИТИС А

#### Инкубационен период

- 15 до 50 дена

#### Начин на пренесување

- Обично феко-орално, но се јавуваат епидемии и меѓу интравенските корисници на дрога и недозволените лекови.

#### Клиничка слика

- Акутен почеток.
- Намален апетит и гадење се иницијални симптоми.
- Температура.
- Жолтица.

#### Лабораториски тестови

- АЛТ<sup>1</sup> и АСТ<sup>2</sup> во серумот се покачени.
- Етиолошка дијагноза се прави преку одредување на анти HAV IgM во серумот.
- Вкупните антитела или ИгГ може да се одредат за да ја детерминираат потребата од профилакса. Позитивен тест за ИгГ или тотални антитела (а негативен за ИгМ антитела) е знак на претходна инфекција која штити од болеста.

#### Профилакса

- Избегнување на приемлива храна (полжави и друга морска храна) при патување во високо ризични земји.
- Вакцинација за хепатитис А е особено индицирана за оние со долгорочен престој или што често патуваат во високо ризични земји. По бустер вакцината дадена по 6 месеци, заштитниот ефект останува најмалку 10, можеби 20 години. Патниците треба да се вакцинираат најмалку 2 недели пред патувањето.
  - Деца на 15 и повеќе години и возрасни примаат две дози на вакцина (Havrix 1440 ELISA-U/ml, 1 ml), дадени на 0 и 6-12 месеци.
  - Деца од 1-15 години примаат половина од дозата за возрасни (0.5 мл), дадена во две дози и тоа на 0 и 6-12 месеци.
  - Ераха1 вакцина е иста за возрасни и за деца над 2 години.
- Хепатитис А + Б комбинирана вакцина
  - Се дава во три дози на 0, 1 и 6 месеци.
  - Сепаратна вакцина е на располагање за деца под 16-годишна возраст.
- Хепатитис А вакцинација се препорачува секогаш за туристи кои патуваат во тропските земји, во Африка и во земјите на Средниот исток околу Медитеранот. За балтичките земји, Русија и во земјите од Источна Европа профилакса се препорачува доколку престојот е долготраен или се планираат повторувани посети.

#### Контагиозност

- Една недела по појавата на жолтица вирусот повеќе не се излучува во фецесот.
- Нема постојано носителство на вирусот.

#### Тек на болеста и следење

- Болеста е самоограничувачка (self-limiting) и нема на располагање специфична терапија.
- Тежината на црнодробната оштета се проценува со одредување на серумската концентрација на албуминот и протромбинското време. Болеста е блага ако протромбинското време е над 0.40 и серумскиот албумин над 30g/L.
- Нивото на серумската АЛТ би требало да се следи неделно, сè додека таа не почне да паѓа.

## ХЕПАТИТИС Б

#### Период на инкубација

- 1-6 месеци.

#### Начин на инфекција

- Парентерален (игли користени кај ИВ злоупотреба на дрога, крвни продукти).
- Сексуален контакт.
- Перинатална трансмисија.

<sup>1</sup> Аланин-аминотрансфераза.

<sup>2</sup> Аспартат-аминотрансфераза.

Следниве групи треба да се тестираат за ХБВ инфекција: лица родени во хиперендемски региони, лица со хронично покачени аминотрансферази, лица што имаат потреба од имunosупресивна терапија, хомосексуалци, лица со мултипни сексуални партнери или анамнеза за полово пренослива болест, лица што кога било употребиле дрога по парентерален пат, пациенти на хемодијализа, лица со ХИВ или ХЦВ инфекција, бремени жени, членови на семејство, членови на домаќинство и сексуални партнери на ХБВ-инфицирани лица. Треба да се направи тестирање за HBsAg и анти-HBs, а серонегативните лица треба да се вакцинираат (I).<sup>3</sup>

### Клиничка слика

- Слична на хепатитис А, но со побавен почеток.
- Зглобни симптоми кај 10-20% од пациентите.
- Кожни симптоми.
- Концентрацијата на црнодробните трансаминази побавно се качува отколку кај хепатитис А.

### Лабораториска дијагноза

- Зголемени АСТ и АЛТ во серумот. (види Анекс 1)
- Специфична дијагноза се врши со одредување на HBsAg и анти-HBc IgM.
- За проценка на инфективноста, треба да се одреди присуството на хепатитис Б е-антиген (HBeAg). (Ако резултатот е позитивен, пациентот, веројатно, има активен хепатитис и болеста е многу позаразна со оглед дека вирусот активно се размножува). Најточна проценка на виремијата се добива со квантитативно одредување на HBV DNA. Ова треба особено да се користи ако постои сомнение за HBeAg-негативна форма на хронична ХБВ инфекција.
- Види таб.1.

**Табела 1.** Толкување на серологијата на вирусот на хепатитис Б

	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	Anti-HBe	HBeAg	Anti-HBe
1. Негативен кај околу 10-15% од лицата со мината историја на инфекција. Кај тие случаи, анти-HBc е единствен маркер за мината инфекција						
2. Прв тест што станува позитивен (дури пред клиничките симптоми)						
3. При егзацербација на хронична инфекција, анти-HBc IgM може повторно да стане позитивен						
Неинфицирани	-	-	-			
Вакцинирани	-	+	-			
Природен имунитет	-	+ <sup>1)</sup>	+			+
<b>Акутна инфекција</b>						
• Рана	+ <sup>2)</sup>	-	-	-	+/-	
• Доцна	+	-	+	+++	+	
<b>Носител</b>						
• Инфективен	+	-	+	+/- <sup>3)</sup>	+ <sup>4)</sup>	-
• Помалку инфективен	+	-	+	-	-	+

### Профилактика

- Избегнување на високоризично однесување (незаштитен сексуален однос со потенцијален вирусноносител, употреба на нечисти инјекциони игли).
- Избегнување на крвен контакт во професии што вклучуваат контакт со човечка крв.

<sup>3</sup> Препораката се содржи во упатството на National Guideline Clearinghouse за хроничен хепатитис. Б. За нивото на доказите, види табела 2. Квалитет на доказ од I степен се базира на рандомизирани контролирани студии.

## Вакцинација на ризични групи

- Целни групи
  - Новороденчиња чии родители се HBsAg позитивни (**ннд А**). Ако мајката е носител, пред првата вакцинација детето треба да добие и доза на анти-хепатитис Б имуноглобулин (125 IU).
  - Лица што живеат со HBsAg носители или со пациенти со акутна хепатитис Б инфекција.
  - Сексуални партнери на HBsAg носители и сексуални партнери на пациенти со акутна хепатитис Б инфекција.
  - Лица со крвавечки нарушувања што имаат потреба од редовен третман со крвни продукти.
  - ИВ корисници на дрога, нивните редовни сексуални партнери и другите што живеат во истото домаќинство. Особено е важно да се вакцинираат новороденчиња од мајки кои користат дрога и.в.
  - Лица вклучени во проституција.
  - По повреди од убод со игла и изложеност на крв, во согласност со проценката на ризикот, потребна е профилакса и случајот не може да биде упатен во трудова медицина.
  - Здравствени работници што планираат работа во ендемски подрачја.
- Вакцинацијата против хепатитис Б може, исто така, да се разгледува при индивидуални случаи за лица кои, поради нивната работа, се со зголемен ризик од контакт со крв. Вакцинацијата, исто така, треба да се има предвид за оние што се под грижа на вакви лица. На пример:
  - Бабици, орални хирурзи и одреден лабораториски персонал.
  - Персонал што работи во единици за хемодијализа, третирајќи пациент што е HBsAg носител. Другите пациенти во таков центар.
  - Персонал во детски центар што се грижи за дете кое е HBsAg носител. Другите деца во таков центар.
  - Кој било што е вклучен во згрижувањето на ИВ корисник на дрога.
- Администрација на вакцината
  - Хепатитис Б вакцина 1.0 ml i.m. (0.5 ml за деца).
  - Дозата се повторува на 1 и 6 месеци. По успешната иницијална вакцинација, обично не се потребни бустер инјекции.
  - Околу 10% од вакцинираните не добиваат доволен имунитет. Ако ризикот од изложеност на вирусот е висок и долготраен, присуството на имунитет треба да се потврди серолошки околу 2 месеци по третата инјекција (**ннд В**). Ако нема одговор на антитела, се даваат три дополнителни дози во интервал од два месеца и присуството на имунитет се потврдува серолошки околу 2 месеца по третата инјекција. Ако сè уште нема одговор на антитела, ризикот од експозиција треба да се намали, на пример, со промена на работното место.

## Имуна профилакса по изложеност на вирусот

- Анти-хепатитис Б имуноглобулинот (HepBQuin®) треба да им се дава на новороденчињата од HBsAg позитивни мајки (+ хепатитис Б вакцинација) (**ннд А**) .

## Дејствување по изложеност на инфицирана крв

- За детални инструкции види член 1<sup>4</sup>.

## Контагиозност

- Повеќето пациенти со хепатитис Б инфекција оздравуваат, меѓутоа, мал процент (<5%) од возрасните пациенти остануваат носители на вирусот (во нордиските земји).
- Одредувањето на HBeAg е од помош во проценката на инфективноста на HBsAg позитивни пациенти.

---

<sup>4</sup> Упатство за професионална експозиција на крв и телесни секрети: EBM Guidelines 4.8.2011.

### Тек на акутната болест и следење

- Повеќето случаи се самолимитирачки.
- Во активната фаза на болеста се мониторираат еднаш неделно серумската АЛТ, протромбинското време и, ако е потребно, концентрациите на преалбуминот и билирубинот, сè дури почнат да се враќаат на нормала.
- HBsAg треба да се одреди три месеци по почетокот на болеста.

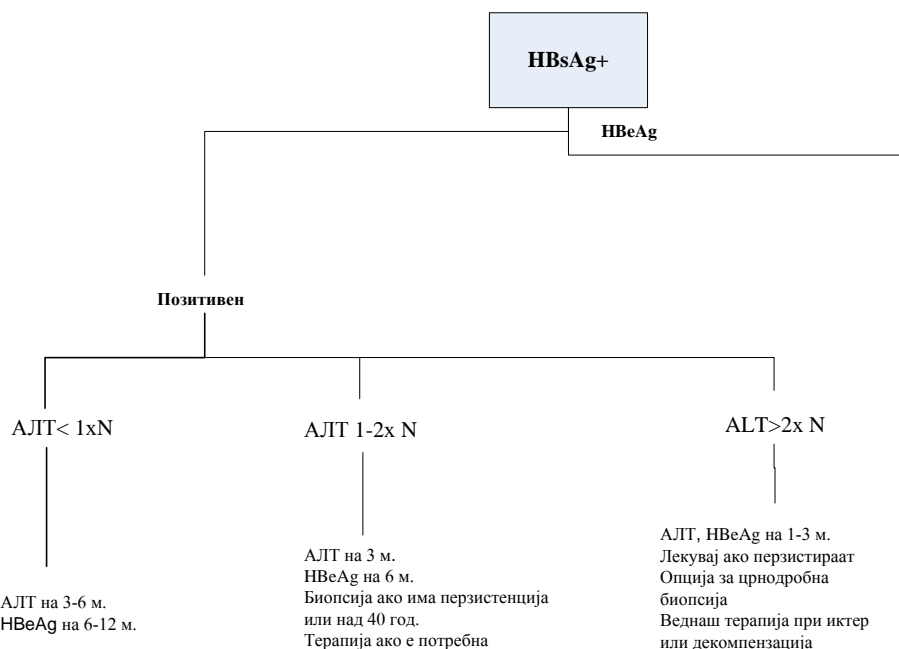
### Хроничен стадиум на болеста

- Ако HBsAg остане позитивен и по 6 месеци од почетокот на болеста, пациентот веројатно станува носител на хепатитис Б. Состојбата на носителство се потврдува со позитивен тест за HBsAg по 12 месеци.
- Ризикот од хепатом е зголемен кај хроничниот хепатитис Б.

### Пациенти со HBeAg-позитивен хепатитис Б

- HBeAg-позитивни пациенти со висока серумска ХБВ ДНК, но нормална АЛТ, треба да се мониторираат во интервали од 3 до 6 месеци (алгоритам 1). Многу почест мониторинг треба да се спроведе ако се покачи нивото на АЛТ. Пациенти кои ќе останат HBeAg-позитивни со ниво на ХБВ ДНК поголемо од 20 000 IU/ml по период од 3 до 6 месеци на елевирани АЛТ за 1-2 пати над горната граница на нормалата, треба да бидат разгледани за црнодробна биопсија и антивирусна терапија (алгоритам 1).<sup>5</sup>

### Алгоритам 1. Водење на хронична ХБВ инфекција – ХБсАг позитивен



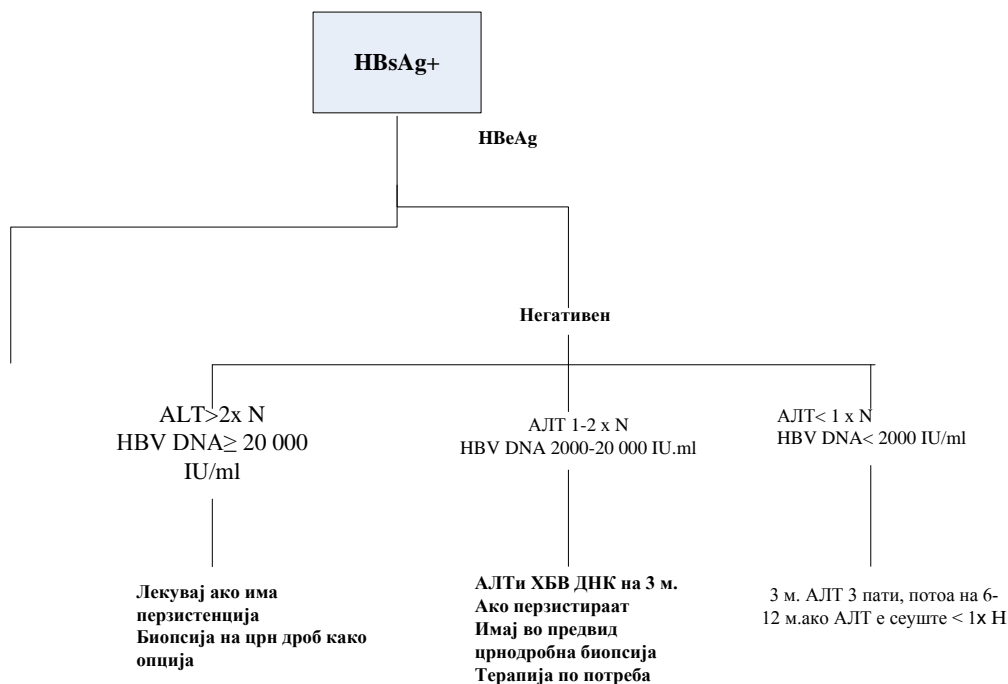
<sup>5</sup> Преземено од упатството на NGC.

- HBeAg -позитивни пациенти со перзистентно нормална АЛТ треба да се тестираат за АЛТ на 3-6 месечни интервали. АЛТ и ХБВ ДНК треба да се тестираат почесто кога нивото на АЛТ остане покачено. Статусот на HBeAg треба да се проверува секои 6-12 месеци. (III)
- Пациенти што ќе останат HBeAg позитивни со ниво на ХБВ ДНК > 20 000 IU/ml по 3-6 месечен период на елевирана АЛТ меѓу 1-2 x горна нормална граница или што ќе останат HBeAg позитивни со ниво на ХБВ ДНК > 20 000 IU/ml и се постари од 40 години, треба да се разгледаат за црnodробна биопсија, а треба да се смета на терапија ако биопсијата покаже умерена/тешка инфламација или значајна фиброза. (III)
- Пациенти што ќе останат HBeAg позитивни со ниво на ХБВ ДНК > 20 000 IU/ml по 3-6 месечен период на елевирана АЛТ > 2 x горна нормална граница, треба да се разгледаат за терапија. (III)

#### HBeAg-негативни пациенти

- HBeAg-негативни пациенти со нормална АЛТ и ХБВ ДНК < 2000 IU/ml треба да се тестираат за АЛТ секои 3 месеци за време на првата година за да се провери дека се тие навистина во “состојба на инактивно носителство”, а потоа секои 6-12 месеци (алгоритам 2). (III)

### Алгоритам 2. Водење на хронична ХБВ инфекција - HBeAg негативен



- Тестирање и почест мониторинг на ХБВ ДНК треба да се прават ако АЛТ или АСТ растат над нормалната граница. (III)

## ХЕПАТИТИС Ц

- Најчест тип на хепатитис во многу земји.
- Има околу 500 милиони носители на хепатитис Ц.

### **Период на инкубација**

- 20-120 дена.

### **Начин на инфекција**

- Парентерален, како и за хепатитис Б, но инфективноста е многу пониска. Извори за експозиција вклучуваат интравенско уживање на дрога, тетоважа, крвна трансфузија и секс без заштита со партнер позитивен на хепатитис Ц. Меѓутоа, шансата да се добие вирусот преку незаштитен секс е прилично ниска, а се смета дека не е апсолутно неопходен безбеден секс кај долготрајни врски.
- Постојат пациенти што се здобиваат со хепатитис Ц без да примат било кога крвна трансфузија или да припаѓаат на која било ризична група.

### **Клиничка слика**

- Клиничката презентација обично е блага. Само околу 25% од инфицираните лица развиваат жолтица, во споредба со 50% од оние инфицирани со хепатитис Б. Некои пациенти остануваат асимптоматски.
- Екстрахепатични манифестации, како есенцијална криоглобулинемија, гломеруло-нефритис, автоимун тироидитис, Сјогренов синдром и porphyria cutanea tarda се соопштени кај пациенти со хроничен хепатитис Ц.

### **Лабораториска дијагноза**

- Флукуирачки концентрации на хепатичната трансаминаза (АЛТ) се чести и честопати единствена манифестација на хепатитис Ц. Концентрациите периодично можат да се вратат на нормалата.
- Серумското ниво на АЛТ и АСТ ретко надминува 800 U/L.
- Специфична дијагноза се поставува со одредување на антитела кон хепатитис Ц и со РНК (HCV RNA).
  - Антителата може да се откријат 10 недели по експозицијата.
  - ХЦВ РНК обично е позитивна на почетокот на симптомите.

### **Контагиозност**

- Мнозинството пациенти со антитела се исто така носители на вирусот и можат да ја шират инфекцијата.

### **Текот на болеста и следење**

- Алкохолот го предиспонира пациентот за компликации од хепатитис Ц.
- Акутната фаза често е поблага од хепатитис Б, но болеста почесто станува хронична (во 50-80% од пациентите).
- Тестирањето на трансаминазите не е од помош во акутната фаза, затоа што тие флукуираат. Меѓутоа, мониторингот е важен ако се предвидува консултација со специјалист.
- Просечното време од примарната инфекција до црнодробна болест е: хроничен хепатитис 13 години, активен хепатитис 18 години, цироза 21 година и хепатом 28 години. Некои пациенти (20-30%) развиваат цироза на црниот дроб поскоро, за 5-7.5 години од почетокот на болеста.

## **ДЕЛТА АГЕНС (ХЕПАТИТИС Д)**



- Се јавува како суперинфекција, асоцирана со хепатитис Б.
- Предизвикан од вирус сателит што може да инфицира само HBsAg позитивно лице (двата вируса може да се добијат при иста експозиција).
- Вообичаен за и.в. корисници на дрога и хепатитис Б носители.
- Текот на болеста може да биде фулминантен.
- Специфична дијагноза може да се постави со одредување на серумски антитела кон ХДВ и, ако е потребно, со докажување на ХДВ РНК.
- Терапија со интерферон-алфа се испробува (**ннд Б**).

## **ХЕПАТИТИС Е**

- Болеста наликува на хепатитис А и се јавува, главно, во земјите во развој.
- Специфична дијагноза се врши со одредување на серумските ИгГ и ИгМ антитела за хепатитис Е (anti-HEV IgG и анти-HEV IgM).
- Сомнение за хепатитис Е постои кај пациенти што неодамна посетиле земја во развој, со веројатност за стекнување на болеста по орален пат, но што имаат антитела против хепатитис А.
- Во тек на бременост хепатитис Е може да биде особено фулминантен и да резултира со морталитет на мајката до 20%.
- Третманот и следењето се спроведуваат како кај хепатитис А.

## **ДРУГИ ФОРМИ НА ВИРУСЕН ХЕПАТИТИС**

- Некои случаи со хепатитис остануваат без етиолошка дијагноза. Затоа е можно постоење на други вируси, вон оние опишани погоре.
- До 90% од пациентите со мононуклеоза индуцирана со Епштајн-Бар вирус или цитомегаловирус развиваат хепатитис. Болеста обично е блага, а само околу 5% од пациентите развиваат жолтица.

## **ТРЕТМАН НА ХЕПАТИТИС И ИНДИКАЦИИ ЗА СПЕЦИЈАЛИСТИЧКА КОНСУЛТАЦИЈА**

### **Акутен хепатитис**

- Тежината се проценува преку одредување на серумскиот албумин и протромбинско време. Болеста е блага ако протромбинско време е преку 40% и серумскиот албумин над 30 g/L.
- Свработ може да се лекува со антихистаминици или со холестерамин (4g/ден).
- Сите лекови што се метаболизираат во црниот дроб треба да се одбегнуваат.
- Диетата треба да содржи многу калории и јаглени хидрати.

### **Акутен фулминантен хепатитис (А, Б или Ц)**

- Тежок иктер, мозочни симптоми, прогресивна црнодробна оштета.
- Трансплантација на црниот дроб може да го спаси животот.
- Антивирусна терапија не е од помош во акутната фаза.

### **Хроничен хепатитис Б**

- Кај HBeAg-позитивни имуноактивни пациенти (концентрација на АЛТ покачена, HBV DNA > 2000 IU/ml), може да се користи пегилиран интерферон алфа во текот на 48 недели. Лекувањето обезбедува сероконверзија на HBeAg во околу една третина од пациентите.

- Кај пациенти што немаат одговор на терапија со интерферон, или како примарен лек може да се користат орално тенофовир или ентекавир. Третманот може да трае со години, со следење на нивото на HBV DNA.
- Пациенти со HBeAg-позитивен хроничен хепатитис Б, АЛТ повисока од 2 пати од нормалата или умерен/тежок хепатитис на биопсија, а DNA>20 000 IU/ml, треба да се предвидат за терапија. **(I)**
- Терапијата треба да се одложи за 3 до 6 месеци кај лица со компензирана црнодробна болест за да се одреди дали ќе се појави спонтанa HBeAg сероконверзија. **(II-2)**
- Пациенти со иктерични скокови на АЛТ треба веднаш да се лекуваат. **(III)**
- Терапијата може да се почне со еден од 7 одобрени антивирусни лекови, но се претпочитаат пегилиран (ПЕГ) интерферон (ИФН)-алфа, тенофовир или ентекавир. **(I)**
- АЛТ перзистентно нормална или минимално покачена (<2 пати од нормалата). Кај овие пациенти, главно, не треба да се почне терапија. **(I)**
- Црнодробна биопсија може да се има предвид кај пациенти со флукуирачки или со минимално покачени вредности на АЛТ, особено кај оние над 40 години возраст. **(II-3)**
- Терапија може да почне ако во црнодробната биопсија има тешка некроинфламација или значајна фиброза. **(I)**
- Деца со покачена АЛТ повеќе од 2 пати од нормалата. Овие пациенти треба да се предвидат за терапија, ако нивото на АЛТ остане зголемено на тоа ниво подолго од 6 месеци. **(I)**
- Пациенти со HBeAg-негативен хроничен хепатитис Б (серумска ХБВ ДНА>20 000 IU/ml и АЛТ>2x над нормалата) треба да се предвидат за терапија. **(I)**
- Црнодробна биопсија може да се има предвид кај HBeAg-негативни пациенти со пониско ниво на HBV DNA(2000-20 000 IU/ml) и гранично нормални или минимално покачени вредности на АЛТ. **(II-2)**
- Терапија може да започне ако во биопсијата има умерена/тешка инфламација или значајна фиброза. **(I)**

### Хроничен хепатитис Ц

- Серумската АЛТ останува покачена 6 месеци по почетокот на симптомите. Меѓутоа, нормална АЛТ не ја исклучува можноста од хроничен хепатитис.
- Податокот за вирусниот генотип е важен водич за терапевските решенија. Терапијата е поефикасна за генотип 2 или 3 отколку за генотип 1 и 4.
- Индикација за консултација за третман е ХЦВ РНК позитивен хепатитис (позитивен квалитативен тест за хепатитис Ц нуклеинска киселина), ако пациентот нема контраиндикации за лекување (види подолу).
- Црнодробна биопсија е индицирана кај пациенти со сомнение за некоја друга црнодробна болест, покрај ХЦВ хепатитис.
- Терапијата се состои од комбинација на пегилиран интерферон алфа и рибавирин **(ннд А)**.
  - Времетраењето на терапијата е одредено од вирусниот генотип и од индивидуалниот одговор на третманот што се мониторира со ХЦВ РНК тестови за време на лекувањето.
  - Времетраењето на терапијата е 24-72 недели за генотип 1 и 4, а за генотип 2 и 3 изнесува 12-24 недели.
  - Лекувањето се прекинува ако нема одговор најдоцна во 24-та недела (ХЦВ РНК сè уште позитивна).
- Со комбинирана терапија вирусот се ерадицира од крвта во околу 50-90% од пациентите.
- Контраиндикации за антивирусна терапија се декомпензирана цироза, тешка црнодробна дисфункција, цитопенија, имуносупресивни состојби, ХИВ позитивитет, злоупотреба на алкохол или дрога, тешка депресија, автоимуна болест, тешка генерализирана болест и бременост.
- Со оглед на тератогениот ефект на рибавирирот, во текот на целиот третман и уште 6 месеци по терапијата треба да се врши сигурна контрола на бременоста. Истото се применува на партнерите од машки пациент што прима терапија.

- Може да се смета на трансплантација на црниот дроб кај напредната цироза, доколку нема контраиндикации.

### СПОСОБНОСТ ЗА РАБОТА

- Во акутната фаза на болеста се доделува боледување во согласност со општите принципи, односно, пациентот може да се врати на работа веднаш штом неговата/нејзината општа состојба тоа го дозволи.
- Хроничното вирусноносителство не треба да го спречи лицето да работи.

### ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

#### Кохранови прегледи

- Изгледа дека рибавириот сам нема сигнификантен корисен ефект на вирусолошкиот одговор и црnodробниот морбидитет кај хроничниот хепатитис Ц во споредба со плацебо или без терапија, но може привремено да го подобри биохемискиот и хистолошкиот одговор (ннд Б).
- Поради лошиот квалитет на расположливите студии, нема доволен доказ за ефикасноста на хепатитис Б вакцинацијата врз ризикот за хепатитис Б на деца или возрасни претходно не биле изложени на хепатитис Б или чија изложеност не е позната. Според анализите кои се ограничени со учесници достапни за следење, изгледа дека вакцинацијата е ефикасна (ннд Д).
- Антивирусната терапија за рекурентна инфекција со хепатитис Ц на црnodробниот графт изгледа дека нема доволен клинички бенефит, но недостигаат доволно докази од адекватни студии (ннд-Д).
- Меѓу пациенти со стабилна инфекција со ХИВ, терапијата на конкомитантниот хроничен хепатитис Ц со пегинтерферон плус рибавирин може да биде поефикасна во стекнувањето на вирусолошки одговор, отколку интерферон плус рибавирин или само пегинтерферон (ннд-С).

### ПРОЦЕНКА НА ПАЦИЕНТ СО АБНОРМАЛНИ ЦРНОДРОБНИ ТЕСТОВИ

- Основни правила
- Причини за покачени концентрации на АСТ или АЛТ
- Лесен пораст (<3x над горната референтна граница), отсуство на симптоми
- Значаен пораст на АЛТ (>3x над горната референтна вредност)
- Поврзани извори

### ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Да се идентифицираат пациенти со црnodробна или билијарна болест, што бараат специфична терапија (хроничен вирусен хепатитис, автоимун хепатитис, хемохроматоза, Вилсонова болест, билијарна опструкција).
- Следење на пациенти со лесно абнормални резултати и тие да се упатат за биопсија на црниот дроб ако црnodробните тестови останат абнормални за повеќе од 6 месеци или се влошат за време на следењето.
- АСТ и АЛТ се осетливи показатели за црnodробна оштета. Алкалната фосфатаза е покачена кај холестаза, но исто така и кај болести на коските.

## ПРИЧИНИ ЗА ЗГОЛЕМЕНИ КОНЦЕНТРАЦИИ НА АСТ ИЛИ АЛТ

- Обезност или дијабетес (стеатоза и стеатохепатитис).
- Токсична хепатоцелуларна оштета (алкохол, анаболни стероиди, лекови, хербални производи).
- Срцева слабост (црнодробна конгестија).
- Билијарна опструкција.
- Акутен и хроничен хепатитис.
- Тумори на црниот дроб.
- АСТ е покачена и кај некроза на миокардот.

## ЛЕСЕН ПОРАСТ (<3X НАД ГОРНАТА РЕФЕРЕНТНА ВРЕДНОСТ), БЕЗ СИМПТОМИ

Иницијални испитувања

- АЛТ, алкална фосфатаза, гГТ, билирубин, гликемија, липиди.
- Тромбопластинско време или ИНР, албумин.
- Се препорачува, исто така, горноабдоминална ултрасонографија.

Ако нивото на трансминазите остане покачено, по следење од 4-12 недели треба да се провери следново:

- ХБсАг, анти-ХЦВ, ИгГ, ИгМ, ИгА, антиглаткомускулни антитела, митохондријални антитела, серумско железо, серумски феритин, транслутаминазни антитела.

Сомнение за **алкохолна болест на црниот дроб** постои ако:

- Дневниот внес на алкохол е > 40 гр за жени, > 60 гр за мажи.
- Односот АСТ/АЛТ > 1.5, покачен МЦВ, покачена гГТ.
- Нормализација на нивото на ензимите по 2 недели апстиненција, а МЦВ и гГТ се нормализираат побавно.
- Ако вредностите се зголемени подолго од 3 месеци или ако постојат знаци за нарушена црнодробна функција, како што се снижено ниво на коагулационите фактори (абнормално тромбопластинско време), албумин или преалбумин, за проценка на тежината на црнодробната оштета може да се направи биопсија на црниот дроб. Резултатот од биопсијата не влијае на третманот на алкохолната болест, но може да помогне во исклучувањето на други хронични црнодробни болести.
- Ако постои суспекција за оштета, предизвикана од лек, лекот треба да се прекине. Придружен икерус е знак за сериозна црнодробна оштета, предизвикана од лекот. Ако концентрацијата на АЛТ е само лесно покачена (2-3 пати над горната нормална вредност), употреба на некои лекови (на пр. статини) може да продолжи ако црнодробните функционални тестови се мониторираат на 1-3 месечни интервали.

**Стеатоза на црниот дроб** е сугерирана од:

- Значајна дебелина (БМИ >).
- НИДДМ.
- Ултрасонографски светол ехогеничен црн дроб.
- Црнодробна биопсија е индицирана ако нивото на трансминазите остане покачено за повеќе од 6 месеци (АЛТ > 3 x од горната граница на референтната вредност, со цел за диференцијална дијагноза меѓу стеатозата и стеатохепатитот што има посериозна прогноза).

**Билијарна опструкција** се сугерира при:

- Епигастрична колика.
- Покачена алкална фосфатаза во серумот.
- Покачена амилаза во серумот.

- Горноабдоминалната ултрасонографија открива калкули, опструкција на билијарното стебло (дилатирани жолчни канали), црнодробни или панкреатични тумори и комплициран панкреатитис.

#### Запаметете ги ретките (но чести болести што може да се лекуваат)

- Хроничен автоимун хепатитис (АЛТ обично повисока од АЛТ, високо ниво на ИгГ во серумот, позитивни антинуклеарни антитела и анти-глаткомускулни антитела).
- Хроничен вирусен хепатитис (HBsAg, ХБВ ДНК, анти-ХЦВ антитела, ХЦВ РНК).
- Хемохроматоза (серумско железо, трансферин, сатурација на трансферинот > 60%, феритин).
- Вилсонова болест (ниска концентрација на церулоплазмин).

#### ЗНАЧАЈНО ПОКАЧЕНА АЛТ (> 3 X ОД ГРАНИЦАТА НА РЕФЕРЕНТНАТА ВРЕДНОСТ)

- Ако нема симптоми, повторете ги тестовите по 1-2 недели и во исто време направете тестови за да се одреди етиологијата (види погоре).
- Ако серумската АЛТ не паѓа за време на следењето од 6 месеци, планирајте црнодробна биопсија.
- Ако пациентот има симптоми, како замор, свраб, жолтица или анорексија, упатете го во болница.
- За испитување на жолтица види 2, а за покачена серумска алкална фосфатаза види 3.

Автор: Pekka Pikkarainen and Ritva Koskela-Rautio

Article ID: ebm00213 (009.012) © 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

**Табела 2.** Квалитет на докази врз кои се базирани препораките, преземени од упатството за хепатитис Б од National Guideline Clearinghouse

Степен	Дефиниција
I	Рандомизирани контролирани студии
II-1	Контролирани студии без рандомизација
II-2	Кохорт или case-контролирани аналитични студии
II-3	Мултипли временски серии, драматични неконтролирани експерименти
III	Експертски мислења, дескриптивна епидемиологија

#### ПОВРЗАНИ ИЗВОРИ

##### Клинички прегледи од праксата

- Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. Lancet 2010 Jul 17; 376(9736):190-201. [PubMed](#)
- Cobbold JF, Anstee QM, Thomas HC. Investigating mildly abnormal serum aminotransferase values. BMJ 2010 Jul 30; 341:c4039. [PubMed](#)

##### Друга литература

1. Promrat K, Kleiner DE, Niemeier HM, Jackvony E, Kearns M, Wands JR, Fava JL, Wing RR. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2010 Jan; 51(1):121-9. [PubMed](#)

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Cooke GS, Main J, Thursz MR. Treatment for hepatitis B. *BMJ* 2010 Jan 5; 340():b5429. **PubMed**
2. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010 Feb; 52(2):176-82. **PubMed**
3. Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, D'Ambrosio R, Donato MF, Soffredini R, Del Ninno E, Russo A, Colombo M. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010 Jan; 138(1):108-15. **PubMed**
4. Nash KL, Bentley I, Hirschfield GM. Managing hepatitis C virus infection. *BMJ* 2009 Jun 26; 338():b2366. **PubMed**
5. Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2008 Oct 2; 359(14):1486-500. **PubMed**
6. Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet* 2008 Jul 26; 372(9635):321-32. **PubMed**
7. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR et al; PEGASYS International Study Group. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004 Mar 2; 140(5):346-55. **PubMed**
8. Dalgard O, Bjørø K, Ring-Larsen H et al; North-C Group. Pegylated interferon alfa and ribavirin for 14 versus 24 weeks in patients with hepatitis C virus genotype 2 or 3 and rapid virological response. *Hepatology* 2008 Jan; 47(1):35-42. **PubMed**
9. von Wagner M, Huber M, Berg T et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005 Aug; 129(2):522-7. **PubMed**
10. Mangia A, Santoro R, Minerva N et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin for 12 vs. 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med* 2005 Jun 23; 352(25):2609-17. **PubMed**
11. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2006 Jan; 44(1):97-103. **PubMed**
12. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, Ferenci P, Ackrill AM, Willems B. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon alpha-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology* 2006 May; 43(5):954-60. **PubMed**
13. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009 Sep; 50(3):661-2. **PubMed**

Автори

Maija Lappalainen and Martti Färkkilä

Article ID: ebm00216 (009.020)

© 2012 Duodecim Medical Publications Ltd

## РЕФЕРЕНЦИ

1. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. *MMWR Recomm Rep* 2005; **54**: 1-31.
2. Bodsworth N, Donovan B, Nightingale BN. The effect of concurrent human immunodeficiency virus infection on chronic hepatitis B: a study of 150 homosexual men. *J Infect Dis* 1989; **160**: 577-582.
3. Gunson RN, Shouval D, Roggendorf M, Zaaier H, Nicholas H, Holzmann H, et al. Hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) infections in health care workers (HCWs): guidelines

- for prevention of transmission of HBV and HCV from HCW to patients. *J Clin Virol* 2003; **27**: 213-230.
4. Buster EH, van der Eijk AA, Schalm SW. Doctor to patient transmission of hepatitis B virus: implications of HBV DNA levels and potential new solutions. *Antiviral Res* 2003; **60**: 79-85.
  5. Liaw YF, Chu CM, Su IJ, Huang MJ, Lin DY, Chang-Chien CS. Clinical and histological events preceding hepatitis B e antigen seroconversion in chronic type B hepatitis. *Gastroenterology* 1983; **84**: 216-219.
  6. Lok AS, Lai CL, Wu PC, Leung EK, Lam TS. Spontaneous hepatitis B e antigen to antibody seroconversion and reversion in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection. *Gastroenterology* 1987; **92**: 1839-1843.
  7. Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol* 1990; **10**: 29-34.
  8. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Pao CC, Chen TJ. Acute exacerbation in chronic type B hepatitis: comparison between HBeAg and antibody-positive patients. *HEPATOLOGY* 1987; **7**: 20-23.
  9. Brunetto MR, Oliveri F, Coco B, Leandro G, Colombatto P, Gorin JM, et al. Outcome of anti-HBe positive chronic hepatitis B in alpha-interferon treated and untreated patients: a long term cohort study. *J Hepatol* 2002; **36**: 263-270.
  10. Chu CJ, Hussain M, Lok AS. Quantitative serum HBV DNA levels during different stages of chronic hepatitis B infection. *HEPATOLOGY* 2002; **36**: 1408-1415.
  11. Wong DK, Cheung AM, O'Rourke K, Naylor CD, Detsky AS, Heathcote J. Effect of alpha-interferon treatment in patients with hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. A meta-analysis. [see comments]. *Ann Intern Med* 1993; **119**: 312-323.
  12. Brook MG, Karayiannis P, Thomas HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alpha-interferon therapy? A statistical analysis of predictive factors. [see comments]. *HEPATOLOGY* 1989; **10**: 761-763.
  13. Lai CL, Lok AS, Lin HJ, Wu PC, Yeoh EK, Yeung CY. Placebo-controlled trial of recombinant alpha 2-interferon in Chinese HBsAg-carrier children. *Lancet* 1987; **2**: 877-880.
  14. Lai CL, Lin HJ, Lau JN, Flok AS, Wu PC, Chung HT, et al. Effect of recombinant alpha 2 interferon with or without prednisone in Chinese HBsAg carrier children. *Q J Med* 1991; **78**: 155-163 1992; **15**: 584-589.
  15. Hadziyannis S, Bramou T, Makris A, Moussoulis G, Zignego L, Papaioannou C. Interferon alfa-2b treatment of HBeAg negative/serum HBV DNA positive chronic active hepatitis type B. *J Hepatol* 1990; **11**(Suppl 1): S133-S136.
  16. Pastore G, Santantonio T, Milella M, Monno L, Mariano N, Moschetta R, et al. Anti-HBe-positive chronic hepatitis B with HBV-DNA in the serum response to a 6-month course of lymphoblastoid interferon. *J Hepatol* 1992; **14**: 221-225.
  17. Papatheodoridis GV, Manesis E, Hadziyannis SJ. The long-term outcome of interferon-alpha treated and untreated patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2001; **34**: 306-313.
  18. Lampertico P, Del Ninno E, Vigano M, Romeo R, Donato MF, Sablon E, et al. Long-term suppression of hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B by 24-month interferon therapy. *HEPATOLOGY* 2003; **37**: 756-763.

1. **EBM Guidelines 5.10.2010, [www.ebm-guidelines.com](http://www.ebm-guidelines.com)**
2. **National Guideline Clearinghouse: Chronic hepatitis B guideline. [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)**
3. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.**
4. **Предвидено е следно ажурирање до октомври 2014 година.**