



LATVIJAS
INFEKTOLOĢIJAS
CENTRS



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Apstiprināts ar Veselības ekonomikas centra

2011.gada 16.maija rīkojumu Nr.66

Vīrushepatīta B diagnostikas un etiropās ārstēšanas vadlīnijas

KV 3-2011

Vadlīniju izstrādātājs

Vadlīnijas izstrādāja v/a „Latvijas Infektoloģijas centra”, Rīgas Stradiņa universitātes un Latvijas Infektologu asociācijas vadošie speciālisti infektoloģijas un hepatoloģijas jomā.

Vadlīnijas akceptētas Latvijas Infektologu asociācijas 2010.gada 4.marta sēdē.

Vadlīniju izstrādes finansētājs – v/a „Latvijas Infektoloģijas centrs.”

Dr. habil. med., profesore L.Vīksna – darba un konsultantu grupas vadītāja 1. un 2. redakcijai

Darba grupa 2. redakcijai:

A. Jēruma, ārste hepatoloģe
A. Krūmiņa, *Dr. med.*, docente
G. Stūre, *Dr. med.*, docente
R. Sīmanis, *Dr. med.*, docents
J. Perevoščikovs, ārsts epidemiologs

Konsultanti:

J. Keišs, *Dr.med.*, asociētais profesors
B. Rozentāle, *Dr. med.*, profesore
V. Sondore, *Dr. med.*

Darba grupa 1. redakcijai:

F. Arša, laboratorijas ārste
I. Buiķe, sabiedrības veselības speciāliste
U. Caune, ārste
A. Jēruma, ārste
A. Krūmiņa, *Dr. med.*, docente
V. Ķūse, ārste

Konsultanti:

A. Bļugers *Dr. habil. med.*, profesors
J. Keišs, *Dr. med.*, asociētais profesors
B. Rozentāle, *Dr. med.*, profesore
V. Sondore, *Dr. med.*
G. Stūre, *Dr. med.*, docente
L. Zindra, ārste

Redaktore Ginta Poriete

Vadlīniju izstrādes finansētājs

Vadlīniju izstrādes finansētājs – v/a „Latvijas infektoloģijas centrs.”

Vadlīnijās ietvertās medicīniskās tehnoloģijas apstiprinātas ar LR Labklājības ministrijas Ārstniecības departamenta 20.04.2000 rīkojumu Nr.4 „Par medicīnisko tehnoloģiju apstiprināšanu”

Paredzamie vadlīniju lietotāji

Vīrushepatīta B diagnostikas un etiotropās ārstēšanas vadlīnijas paredzētas ārstiem, arī citiem veselības aprūpes speciālistiem, veselības aprūpi regulējošo valsts institūciju darbiniekiem, docētājiem.

Vadlīniju mērķis

Šo vadlīniju **mērķis** ir veidot pēc vienotiem kritērijiem un tikai uz zinātniskiem pierādījumiem balstītu pieeju vīrushepatīta B diagnostikā, ārstēšanā un profilaksē pieaugušajiem, saglabājot individualizētas terapijas iespējas, jo vadlīniju ieteikumi, atšķirībā no procedūru aprakstiem, pieļauj ārsta radošu pieeju pacienta ārstēšanā.

Vadlīniju uzdevumi

- informēt visu specialitāšu ārstus par vīrushepatīta B diagnostikas un ārstēšanas pamatnostādņem;
- sniegt niansētu informāciju ārstiem, kas īsteno VHB pacientu dinamisko novērošanu, par terapijas efektivitātes novērtēšanu, par iespējamām blaknēm un VHB progresijas raksturlielumiem.

Tādējādi vadlīnijas ir domātas kā palīgs ārstiem, izvēloties racionālāko vīrushepatīta B un tā komplikāciju terapijas taktiku un terapeitiskos līdzekļus, pašreizējās zāļu industrijas uzspiesto medikamentu gūzmā, vienlaicīgi apskatot terapijas blakusefektu un risku novēršanas iespējas.

Vadlīnijās ietvertās tehnoloģijas var piemērot Latvijā.

Ieguvumi, blakusefekti un riski, kas varētu rasties, ievērojot vadlīniju ieteikumus

Sekojošos vadlīnijām:

ieguvums ir precīza un ātra VHB diagnostika un adekvāta ārstēšana, kas būtiski ierobežos rezistences veidošanos pret neprecīzi, devas un ilguma izpratnē, lietotiem medikamentiem, piemēram, lamivudīnu;

samazinās blakusefektu un risku iespējamība, pielietojot medikamentus un to kombinācijas saskaņā ar vadlīnijām.

Vadlīniju piemērošanas mērķa grupa

Izstrādāto vadlīniju pacientu mērķa grupas definētas Starptautiskās statistiskās slimību un veselības problēmu klasifikācijas 10. redakcijā un tās ir:

- B16** Akūts vīrushepatīts B,
- B17** Citi akūti vīrushepatīti,
- B18** Hronisks vīrushepatīts,
- B19** Neprecizēts vīrushepatīts,
- B20.3** HIV infekcija ar citām vīrusinfekcijām,
- C22.0** Hepatocelulāra karcinoma,
- K74** Aknu fibroze un ciroze.

Ieteikumu pierādījumu līmenis

Vadlīnijas klasificējamās kā A līmenim atbilstošas – pierādījumi ar augstu ticamību, kas iegūti vairākos labas kvalitātes nejaušinātos klīniskos pētījumos, par kuriem veikta metaanalīze.

SATURS

1.	Tekstā lietoto saīsinājumu skaidrojums.....	5
2.	Ievads.....	6
3.	Vīrushepatīta B izraisītājs un epidemioloģija.....	7
4.	Hepatīta vīrusa infekcijas klīniskie termini.....	8
5.	Hepatīta vīrusa infekcijas seroloģiskais profils un laboratoriskie diagnostiskie kritēriji.....	10
6.	B Hepatīta vīrusa infekcijas dabiskā norise.....	13
7.	HBV infekcijas norisi un iznākumu ietekmējošie faktori.....	14
8.	Akūta B vīrushepatīta klīniskā norise.....	15
9.	Hroniska B vīrushepatīta klīniskā norise.....	16
10.	Aknu bioptāta histoloģiskais vērtējums pacientiem ar hronisku vīrushepatītu B.....	17
11.	B vīrushepatīta diagnostika un terapijas stratēģija.....	18
12.	Terapijas mērķa grupas un mērķis.....	20
12.1.	Terapijas mērķa grupas.....	20
12.2.	Terapijas mērķis.....	20
13.	Akūta B vīrushepatīta ārstēšana.....	21
14.	Hroniska B vīrushepatīta ārstēšana.....	21
15.	Kompensētas B hepatīta vīrusa izraisītas aknu cirozes ārstēšana.....	24
16.	Dekompensētas B hepatīta vīrusa izraisītas aknu cirozes ārstēšana.....	25
17.	Hepatocelulārās karcinomas diagnostika un ārstēšanas principi.....	26
18.	Hroniska B vīrushepatīta pretvīrusu terapijas atbildes veidi.....	28
19.	Hroniska vīrushepatīta terapijā izmantojamie medikamenti un devas.....	29
19.1.	Kombinētā terapija.....	30
19.2.	Terapijas izvēle.....	31
20.	Īpašu pacientu grupu terapija.....	33
20.1.	Pacienti ar HBV un HIV infekciju.....	33
20.1.1.	Terapijas un izmeklēšanas algoritms, ja, pacients ar HBV infekciju dzīves laikā inficējas ar HIV infekciju.....	33
20.1.2.	Terapijas un izmeklēšanas algoritms, ja HIV inficēts pacients dzīves laikā inficējas ar HBV.....	35
20.2.	Pacienti ar HBV un HCV infekciju.....	36
20.3.	HBV inficēti pacienti, kuri saņem arī imūnsupresīvo terapiju.....	36
20.4.	Grūtniecība un HBV infekcija.....	36
20.5.	Ieteikumi riska grupas jaundzimušo veselības aprūpei.....	36
20.6.	VHB un aknu transplantācija.....	37
21.	Vēres.....	38

1. Tekstā lietoto saīsinājumu skaidrojums

AASLD	–	angļu val. <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
AC	–	aknu ciroze
AFP	–	alfa fetoproteīns
ALAT	–	alanīnaminotransferāze
Anti-HAV	–	antivielas pret hepatīta A vīrusu
Anti-HBc	–	antivielas pret hepatīta B vīrusa serdeņa (<i>core</i>) antigēnu
Anti-HBe	–	antivielas pret hepatīta B vīrusa <i>e</i> (<i>envelope</i>) antigēnu
Anti-HBs	–	antivielas pret hepatīta B vīrusa virsmas (<i>surface</i>) antigēnu
Anti-HDV	–	antivielas pret hepatīta D vīrusu
APB	–	aknu punkcijas biopsija
ART	–	antiretrovirāla terapija
ASAT	–	aspartātaminotransferāze
AVHB	–	akūts vīrushepatīts B
DNS	–	dezoksiribonukleīnskābe
EASL	–	angļu val. <i>European Association for the Study of the Liver</i>
HAI	–	histoloģiskās aktivitātes indekss
HAV	–	hepatīta A vīruss
HBcAg	–	hepatīta B vīrusa serdeņa (<i>core</i>) antigēns
HBeAg	–	hepatīta B vīrusa <i>e</i> (<i>envelope</i>) antigēns
HBsAg	–	hepatīta B vīrusa virsmas (<i>surface</i>) antigēns
HBV	–	hepatīta B vīruss
HCC	–	hepatocelulāra karcinoma
HCV	–	hepatīta C vīruss
HDAg	–	hepatīta D vīrusa antigēns
HDV	–	hepatīta D vīruss
HIV	–	cilvēka imūndeficīta vīruss
HVHB	–	hronisks vīrushepatīts B
IFN	–	interferons
IgG	–	imūnglobulīns G
IgM	–	imūnglobulīns M
NRTI	–	nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori
PegIFN	–	pegilēts interferons
P/o	-	caur muti (per os)
Pol	–	polimerāze
RNS	–	ribonukleīnskābe
SVR	–	noturīga virusoloģiska atbilde
USG	–	ultrasonogrāfija
VHA	–	vīrushepatīts A
VHB	–	vīrushepatīts B
VHC	–	vīrushepatīts C
VHD	–	vīrushepatīts D

2. Ievads

Vīrushepatīts B (VHB) 21. gadsimta sākumā ir visizplatītākā asins transmisīvā infekcija pasaulē. Pašlaik ir reģistrēti vairāk nekā 500 miljoni cilvēku, kuriem ir hroniska hepatīta B vīrusa (HBV) infekcija. Ik gadu nomirst aptuveni 500 tūkstoši un no jauna inficējas vairāk nekā 4 miljoni cilvēku. Lai gan jau vairāk nekā 20 gadus ir pieejama vakcīna, HBV joprojām turpina izplatīties. Ar HBV inficētām personām ir lielāks risks saslimt ar aknu cirozi (AC) un hepatocelulāru karcinomu (HCC) nekā neinficētiem cilvēkiem. Ar HBV inficētām personām, īpaši hroniska VHB gadījumā, būtiski pasliktinās dzīves kvalitāte [2,3,22,23].

HBV infekcijas izplatības intensitātes raksturošanai izmanto populācijai izlases veidā noteiktu seroloģisko marķieri – hepatīta B vīrusa virsmas antigēnu (HBsAg):

- zemas intensitātes izplatība – seropozitīvi ir mazāk nekā 2% iedzīvotāju (Ziemeļeiropa, Rietumeiropa, Centrālā Eiropa un Ziemeļamerika);
- vidējas intensitātes izplatība – seropozitīvi ir 2-8% iedzīvotāju (Dienvideiropa un Austrumeiropa, Dienvidamerika, Centrālamerika);
- augstas intensitātes izplatība – vairāk nekā 8% iedzīvotāju ir seropozitīvi (Āzija un Āfrika) [3,13].

Latvijā ir vidēja HBV infekcijas izplatības intensitāte – 2–3% iedzīvotāju ir konstatēti šīs infekcijas marķieri. Pēdējo piecu gadu laikā intensīvais rādītājs bija no 7,4 līdz 6,3 uz 100 000 iedzīvotāju, tomēr tas ir augstāks nekā vidējais Eiropas valstīs. 1997. gadā ieviestās vakcinācijas rezultātā saslimstības biežums ar B hepatītu bērnu vidū strauji samazinājās. Tā epidemioloģiskās uzraudzības ietvaros Rīgas Dzemdību namā iegūtie dati par 2008. gadu liecina, ka HBsAg klātbūtne tika konstatēta 49 grūtniecēm/dzemdētājām (0,7%) no 7637 sievietēm. HIV pozitīvām sievietēm HBsAg klātbūtne konstatēta 10 reizes biežāk – 6,7% gadījumu. Latvijā 15% medicīnas personāla ir HBsAg nēsātāji, 30% mediķu ir konstatēti anti-HBs un 40–42% – anti-HBc IgG. Visvairāk seropozitīvo personu ir hemodialīzes, hematoloģijas un onkoloģijas nodaļu personāla vidū [3,30].

3. *Vīrushepatīta B izraisītājs un epidemioloģija*

VHB ierosinātājs ir *Hepadnaviridae* dzimtas vīruss; šai dzimtai pieder arī putnu (Pekinas pīļu, dzērvju) un grauzēju (vāveru, Kanādas murkšķu) vīrusa hepatīta ierosinātāji.

Vīrusa daļiņa jeb Deina daļiņa ir neliela – 42-52 nm – un tai ir ļoti sarežģīta uzbūve. Vīrusa genoms ir cirkulārs, DNS ir daļēji divpavedienu (viens pavediens – (-) ir cirkulārs, bet otrs (+) pavediens ir nenoslēgts). Pavediena sastāvā ir četri atvērti nolasīšanas rāmīši, kas daļēji pārklājas un kodē četru olbaltumvielu jeb vīrusa antigēnu sintēzi. Šie antigēni ir: virsmas jeb apvalka (*surface*) antigēns (HBsAg), serdes jeb kapsīdu (*core*) antigēns (HBcAg), polimerāzes (*Pol*) antigēns un X antigēns, kura funkcija pilnībā nav zināma. Pieņem, ka X antigēns aktivē vīrusa replikāciju un tam ir sava loma hepatocīta pārvērtībā par vēža šūnu, proti, kancerogēnēzē. Genoma rāmītis S kodē triju olbaltumvielu sintēzi: pre-S₁, kas nosaka vīrusa imunogēnās īpašības, pre-S₂ – polipeptīdu, kurš atbild par vīrusa piestiprināšanos hepatocītam, un HBsAg, kas veido HBV apvalka pamatstruktūru [3].

Vīrusa replikācija norit vairākās fāzēs:

1. fāze – HBV piestiprināšanās hepatocītam;
2. fāze – HBV iekļūšana šūnā;
3. fāze – HBV atkailināšanās (vīrusu atbrīvošanās no virsmas antigēna un *core* antigēna, kā arī HBV DNS genoma atkailināšana);
4. fāze – HBV DNS iekļūšana kodolā, kur vīrusa Pol iedarbībā norisinās 5. fāze – DNS nenoslēgtā (+) pavediena pabeigšana un DNS pārvēršana par cirkulāru, kovalenti noslēgtu divpavedienu DNS jeb cccDNS (*covalently closed circular DNA*);
5. fāze – cccDNS matrica tiek nolasīta un translējas uz pregenoma RNS (šis process, kas raksturīgs RNS vīrusiem, no klasiskās virusoloģijas loģikas viedokļa ir absolūti nesaprotams un neizskaidrojams DNS vīrusu kontekstā);
6. fāze – vīrusu Pol, kuram piemīt atgriezeniskās transkriptāzes spēja, nolasa no pregenoma RNS noslēgto DNS genoma (-) pavedienu (kas pēc tam divkārtas) nepilnā DNS (+) pavedienā un līdz ar to noslēdz HBV genoma izveidošanos. Pregenoma RNS atlikums tiek iznīcināts ar vīrusa Pol palīdzību, kas veic ribonukleāzes funkciju.

Procesa turpinājumā kodolā noris kapsīda konstruēšana (DNS ietērpšana *core* olbaltumvielās). Pēc tam kapsīds caur kodola apvalka porām iekļūst citoplazmā, kur tiek iesaiņots no S olbaltumvielām veidotā apvalkā, un tad virions tiek ekskretēts cirkulējošajās asinīs [1,2].

Infekcijas avots ir inficētie cilvēki, kuru slimība var izpausties dažādās formās. No slimniekiem ar akūtu VHB formu inficējas retāk, īpaši tad, ja slimība norit ar dzelti, jo tādus slimniekus parasti izolē hospitalizējot.

Asinis, kā arī citi ķermeņa šķidrumi uzskatāmi par potenciāli infekcioziem. Inficēšanās risks pēc parenterālas ekspozīcijas HBV gadījumā ir 30%. [38]

Inficēšanās nereti notiek artificīālā ceļā, *i/v* lietojot narkotiskās un toksiskās vielas, veicot pīrsingu, izdarot tetovēšanu un arī ar medicīniskām manipulācijām ārstniecības iestādēs, ja instrumenti ir kontaminēti ar HBV, pastāv arī inficēšanās iespēja sadzīves apstākļos. Tātad HBV izplatīšanās ceļi ir seksuālais, intradermālais (intravenozo narkotiku lietošana, pīrsings, tetovēšana), perinatālais, horizontālais (īpaši bērniem – ar mikrotraumām, higiēnas priekšmetiem

u.c.), asins transfūzijas, nozokomiālais (t.sk. ievainojumi ar injekciju adatu), orgānu transplantācija.

HBV perinatālās nodošanas iespēja ir atkarīga no vīrusu koncentrācijas mātes asinīs. Jaundzimušo inficēšanās no mātēm – HBsAg nēsātājām – notiek 10% gadījumu, bet, ja mātei ir HBeAg pozitīvs hepatīts, jaundzimušais inficējas 70–90% gadījumu. Turklāt no visiem inficētajiem jaundzimušajiem tikai 5% gadījumu inficēšanās ir notikusi embrionālajā periodā; 95% inficējas dzemdību laikā[4].

Visizplatītākais dabiskais infekcijas pārvešanas ceļš ir dzimumsakari. Šādā veidā HBV nodošana notiek 8–10 reizes biežāk nekā hepatīta C vīrusa pārvešana. Tas ir saistīts ar lielāku HBV noturību apkārtējā vidē. HBV, salīdzinot ar HCV un HIV, ir daudz izturīgāks ārējā vidē, t.sk. pret izžūšanu, mazgāšanas līdzekļiem un alkoholu saturošiem dezinfekcijas līdzekļiem. HBV zaudē inficēzītāti:

- pēc 45 minūšu ilgas apstrādes autoklāvā 120 °C temperatūrā;
- pēc 60 minūšu ilgas sterilizācijas ar sauso karstumu 180 °C temperatūrā;
- 10 stundas karsējot 60 °C temperatūrā;
- 90 °C temperatūrā stundas laikā;
- 30 minūtes vārot 100 °C temperatūrā.

Istabas temperatūrā HBV var saglabāt inficēzītāti vismaz vienu mēnesi un daudz ilgāk – sasaldētos materiālos [1,2, 38, 39].

HBV ir konstatējams praktiski visos organisma šķidrumsos un izdalījumos: vaginālajos izdalījumos un dzemdes kakla nokasījumos, spermā, siekalās, sviedros, urīnā un fekālijās, tomēr mazākā koncentrācijā nekā asinīs. Mātes pienā HBV ir niecīgos daudzumos, un inficēšanās gadījumi no mātes piena praktiski nav konstatēti, tāpēc inficētajām mātēm nav aizliegta barošana ar krūti, kaut gan pat sīku krūšu galu bojājumu gadījumā inficēšanās risks būtiski pieaug [1,2].

Epidemioloģiskās izmeklēšanas rezultāti liecina, ka Latvijā 2004.–2008. gadā akūtos inficēšanās gadījumos ar B hepatītu (vidēji 170 gadījumi gadā) tika noteikti šādi riska faktori:

- 20–33% gadījumu parenterālās manipulācijas ārstniecības iestādēs;
- 12–27% gadījumu narkotiku lietošana;
- 10–16% gadījumu dzimumkontakti;
- 5–10% gadījumu citi riska faktori;
- 2–30% gadījumu riska faktori netika noskaidroti.

4. *Vīrushepatīta B vīrusa infekcijas klīniskie termini*

Vīrushepatīts B – akūta vai hroniska aknu slimība, kuru izraisa DNS saturošs vīruss un ar ko inficējas parenterāli; raksturīga pakāpeniska slimības attīstība, ilgstoša norise un iespējama hroniska hepatīta, aknu cirozes, kā arī hepatocelulāras karcinomas veidošanās.

Akūts hepatīts B – akūta HBV ierosināta slimība, kuru raksturo aknu šūnu distrofisks vai nekrotisks bojājums.

Hronisks hepatīts B – hroniska nekrotiski iekaisīga aknu slimība, ko ir izraisījusi HBV infekcija. Šķir HBeAg pozitīvu un HBeAg negatīvu HVHB.

HBsAg nēsātājs – pacients ar persistējošu HBV infekciju bez nozīmīgām un progresējošām nekrotiski iekaisīgām pārmaiņām aknās.

Izveseļojies vīrushepatīta B pacients – HBV ierosinātu hepatītu pārslimojis pacients bez turpmākām aktīvām infekcijas virusoloģiskām, bioķīmiskām vai histoloģiskām liecībām.

Hroniska hepatīta B paasinājums vai uzliesmojums – aminotransferāžu aktivitātes intermitējoša paaugstināšanās, augšējo normas robežu pārsniedzot vairāk nekā 10 reizes un vairāk nekā 2 reizes – bazālo aktivitāti*, ar iespējamu IgM klases antivielu parādīšanos un vīrusu slodzes pieaugumu.

HBV infekcijas ieilgusī forma – slimības forma ar AVHB marķieriem un prolongētu gaitu (3–6 mēneši).

Hepatīta B reaktivācija – aktīvas nekrotiski iekaisīgas aknu slimības manifestācija personai, kas agrāk bijusi HBsAg nēsātāja vai uzskatīta par izveseļojušos no VHB.

Atbrīvošanās no HBeAg – HBeAg izžušana personai, kas agrāk ir bijusi HBeAg pozitīva.

HBeAg serokonversija – HBeAg izžušana un anti-HBe parādīšanās personai, kas agrāk ir bijusi HBeAg pozitīva un anti-HBe negatīva, ar vienlaicīgu HBV DNS samazināšanos līdz līmenim, kas ir zemāks par 20 000 IU/ml**.

HBeAg reversija – HBeAg atkārtota parādīšanās personai, kas agrāk bijusi HBeAg negatīva un anti-HBe pozitīva.

Eiropas Komisijas 28/IV/2008 lēmums, ar kuru groza lēmumu 2002/253EK, ar ko nosaka gadījumu definīcijas ziņošanai par infekcijas slimībām Kopienas tīklā saskaņā ar Eiropas Parlamenta un Eiropas Padomes lēmumu Nr. 2119/98EK, nosaka arī šādus terminus, kas attiecas uz gadījuma klasifikāciju: varbūtējs gadījums, aizdomīgs gadījums un apstiprināts gadījums.

* Bazālā aktivitāte – pacientam pastāvīgi raksturīgā aminotransferāžu aktivitāte.

** Pasaules Veselības organizācija rekomendē HBV DNS koncentrāciju izteikt starptautiskajās vienībās/ml (IU/ml), aizstājot iepriekš lietoto mērvienību “kopijas/ml” [17]; pārrēķins ir atkarīgs no HBV DNS noteikšanai izmantotās metodes [15]:

- *Versant HBV DNA 3.0 (bDNA) (Bayer Diagnostics)*: 1IU/ml =5,2 kopijas/ml;
- *Cobas AmpliCor HBV Monitor (Roche Molecular Systems)*: 1IU/ml =5,6 kopijas/ml;
- *Cobas TaqMan 48 HBV (Roche Molecular Systems)*: 1IU/ml =5,8 kopijas/ml.

5. Hepatīta B vīrusa infekcijas seroloģiskais profils un laboratoriskie diagnostiskie kritēriji

(adaptēts pēc Keefe EB et al. un Lok ASF, McMahon BJ) [10,16]

1. Akūts hepatīts B (skat. 5.1. shēmu):

- anti-HBc IgM pozitīvs;
- ALAT/ASAT aktivitāte būtiski palielināta*;
- reducētā glutaciona līmenis asinīs pazemināts;
- HBsAg pozitīvs;
- HBV DNS klātbūtne asins serumā;
- HBeAg pozitīvs.

2. Hronisks hepatīts B (skat. 5.2. shēmu):

- HBsAg pozitīvs ilgāk par 6 mēnešiem;
- HBeAg pozitīviem pacientiem HBV DNS asins serumā >20 000 IU/ml;
- HBeAg negatīviem pacientiem HBV DNS asins serumā 2 000–20 000 IU/ml;
- pastāvīgi vai intermitējoši paaugstināta ALAT/ASAT aktivitāte asins serumā;
- pieaugot patoloģiskā procesa intensitātei aknās, pazeminās reducētā glutaciona līmenis asinīs;
- nekrotiski iekaisīgā procesa histoloģiskais aktivitātes indekss aknās ≥ 4 (pēc Knodell skalas).

3. HBsAg nēsāšana:

- HBsAg pozitīvs ilgāk par 6 mēnešiem;
- HBeAg negatīvs, anti-HBe pozitīvs;
- HBV DNS asins serumā <2 000 IU/ml;
- normāla ALAT/ASAT aktivitāte asins serumā;
- reducētā glutaciona līmenis asinīs – normas robežās;
- nav hroniska hepatīta histoloģisko pazīmju.

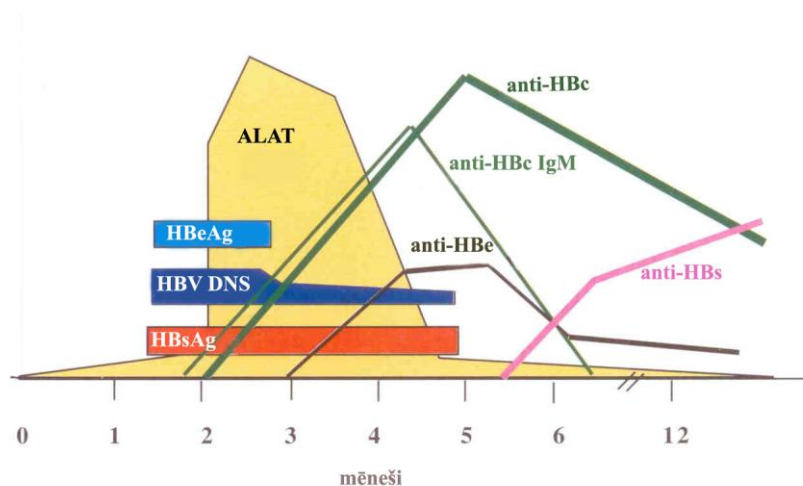
Izvesēlojies hepatīta B pacients:

- pārslimots AVHB vai HVHB anamnēzē vai asins serumā konstatēti šādi marķieri: pozitīvs anti-HBc IgG, negatīvs anti-HBc IgM un anti-HBs pozitīvs vai negatīvs;
- HBsAg negatīvs;
- nenosakāms HBV DNS līmenis asins serumā;
- normāla ALAT aktivitāte asins serumā;
- reducētā glutaciona līmenis asinīs – normas robežās.

* Ārstniecības praksē pozitīvs anti-HBc IgM un būtiski paaugstināta ALAT/ASAT aktivitāte ir pietiekams kritērijs AVHB diagnozes apstiprināšanai.

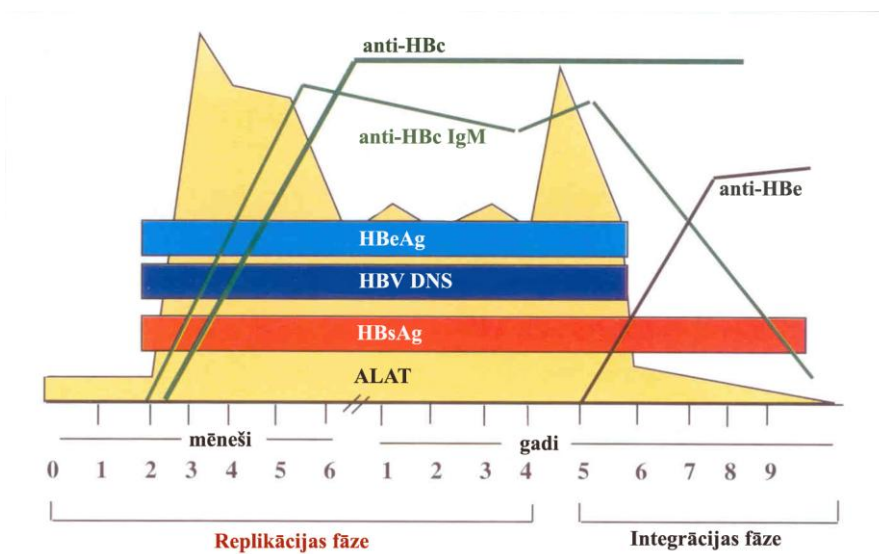
Seroloģiskais profils akūtai HBV infekcijai ar vīrusa elimināciju

(pēc Coppola R et al.) [7]



Hroniskas HBV infekcijas seroloģiskais profils

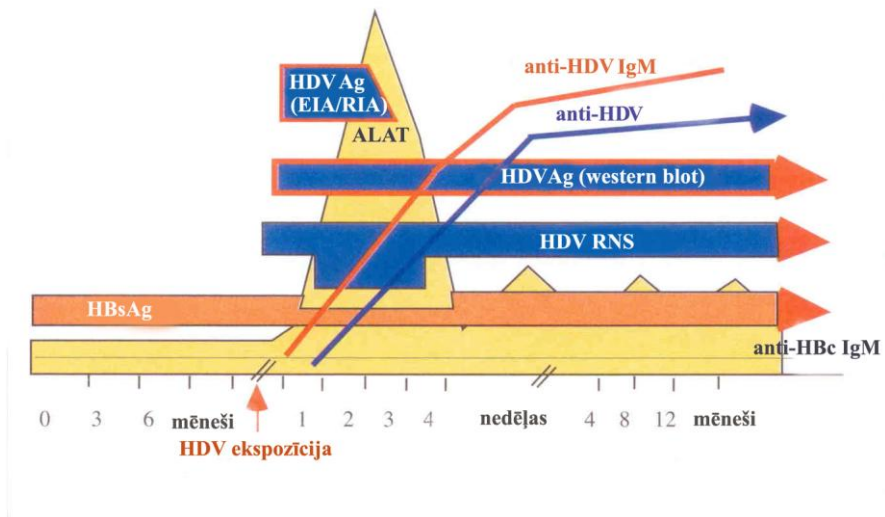
(pēc Coppola R et al.) [7]



HBV infekcijas un HDV superinfekcijas, kā arī HBV/HDV koinfekcijas seroloģisko profilu skat. 5.3. un 5.4. shēmā.

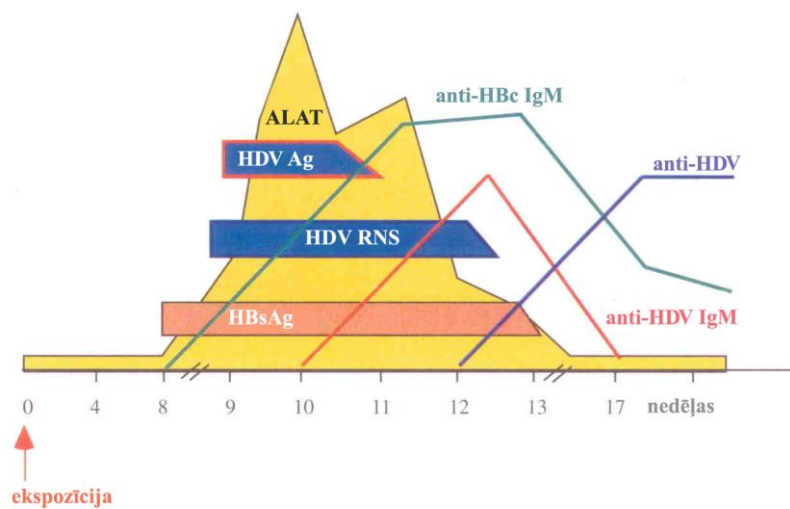
HBV infekcijas un HDV superinfekcijas seroloģiskais profils

(pēc Coppola R et al.) [7]



HBV/HDV koinfekcijas seroloģiskais profils

(pēc Coppola R et al.) [7]



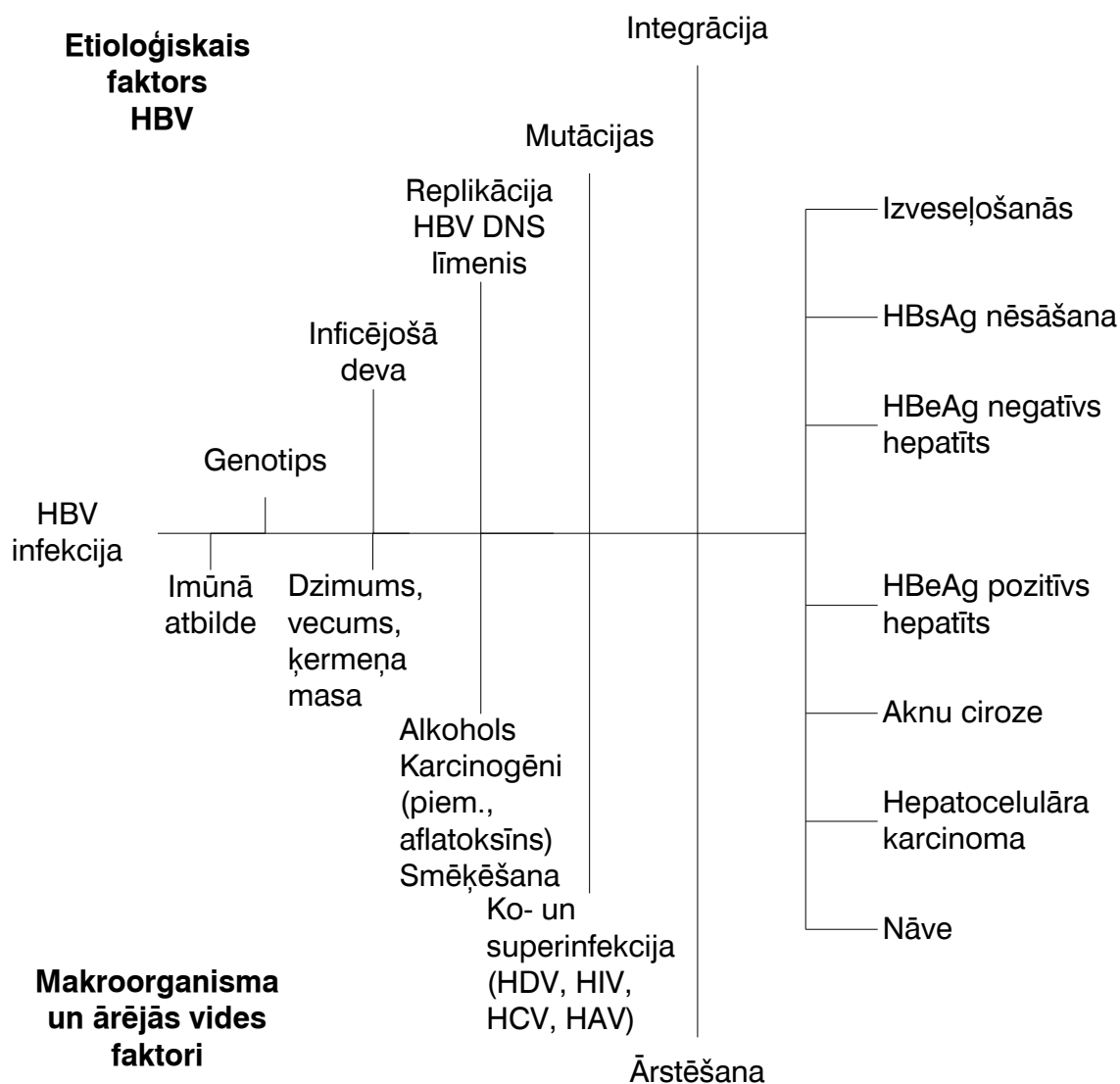
7. HBV infekcijas norisi un iznākumu ietekmējoši faktori

HBV infekcijas gaitu un iznākumu ietekmē dažādi faktori (skat. 7.1. shēmu).

7.1. shēma

Etioloģiskie, makroorganisma un ārējās vides faktori, kuri ietekmē HBV infekcijas norisi un iznākumu

(modificēta un papildināta J. M. Sanchez-Tapias shēma) [3,24,25,26]



8. Akūta hepatīta B klīniskā norise

Klīniski izteiktās slimības formas iedala divās lielās grupās – slimība ar ciklisku un slimība ar aciklisku gaitu. Cikliskās formas noris kā akūta infekcija trijos dažādos variantos:

- a) prevalē citolītiskais sindroms, slimībai raksturīga intoksikācija un augsta ALAT aktivitāte;
- b) prevalē holestāzes sindroms (nieze, dzelte, augsta sārmainās fosfatāzes aktivitāte, mērena ALAT aktivitāte);
- c) abu iepriekš minēto sindromu manifestēšanās visā slimības gaitā [3];
- d) pazeminās antioksidantu līmenis, par ko liecina reducētā glutaciona koncentrācijas samazināšanās asinīs.

Vairums pacientu ar slimības ciklisko formu 2–4 mēnešu laikā atveseļojas, un tiek konstatēta vīrusa eliminācija; slimības cikliskā forma reti (~10–20%) pāriet hroniskā hepatītā.

Slimības norisē ir 4 periodi: inkubācijas periods, prodromālais (pirmsdzeltes^{*}) periods, slimības kulminācijas (dzeltes^{**}) periods un rekonvalescence.

Inkubācijas periods ilgst no 6 nedēļām līdz 6 mēnešiem, vidēji 60–120 dienas.

Prodromālais periods ilgst 4–40 dienas; periodam raksturīgs dispeptiskais, artralģiskais, astenoveģetatīvais sindroms un sindromu jauktās formas.

Atsevišķos gadījumos ir urtikārs dermatīts, vaskulīts un bērniem – papulozs akrodermatīts.

Laboratoriskajos izmeklējumos konstatē urobilinogēnu urīnā, asins serumā – paaugstinātu ALAT un bieži – arī ASAT aktivitāti, pozitīvu HBsAg, nereti – pozitīvu HBeAg un pozitīvu anti-HBc IgM [24].

Dzeltes periods (klīnisko izpausmju periods) vidēji ilgst 2–6 nedēļas. Vispirms konstatē mutes dobuma gļotādas un sklēru dzelti, pēc tam parasti ievēro sejas ādas dzelti, tad – krūškurvja un ekstremitāšu ādas dzelti. Dzeltes intensitāte atkarīga no slimības smaguma pakāpes; smagos gadījumos dzeltei ir „safrāna” krāsa. Šajā periodā progresē intoksikācijas simptomātika, daudziem pacientiem vērojama ādas nieze, praktiski visiem ir hepatomegālija, bet aknu izmēru samazināšanās liecina par akūtas aknu nepietiekamības attīstību un ir prognostiski nelabvēlīgs simptoms. Blīva aknu konsistences saglabāšanās pēc galveno simptomu izzušanas var liecināt par slimības hronisku norisi. 25–35% slimnieku klīnisko izpausmju perioda sākumā vērojama liesas palielināšanās. Šajā laikā var arī pazemināties arteriālais spiediens, tipiska ir bradikardija un centrālās nervu sistēmas bojājums – galvassāpes, miega inversija.

Rekonvalescences periods ilgst 2–12 mēnešus, reizēm ilgāk. Slimības simptomātika reducējas pakāpeniski, bet ilgstoši var saglabāties mainīti aknu funkcionālie rādītāji un veģetatīvas parādības.

Slimības gaitas smagumu nosaka krasi izteikta intoksikācija (apziņas traucējumi, miega inversija, adinamija, apetītes pārmaiņas u. c.), daļai slimnieku ir pastāvīgi slikta dūša un atkārtota vemšana, nereti – eiforija. Bieži smagas slimības norises gadījumā veidojas hemorāģiskais sindroms [2,3].

* Ja slimība noris ar dzelti.

** Ja slimība noris ar dzelti.

Bezdzeltas formas gadījumā klīniskie simptomi parasti ir mazāk izteikti nekā akūtas cikliskas formas gadījumā. Ir mērena hepatomegālija. Histoloģiski vēro hepatocītu balonveida distrofiju, Kupfera šūnu proliferāciju. Tomēr var attīstīties arī aknu koma ar letālu iznākumu.

Fulminantā forma – aknas sarūk (īpaši – kreisā daiva), orgānam ir asa, nogludināta mala, palpatoriski aknas šķiet mīkstas. Morfoloģiski ir aknu parenhīmas multilobulāra nekroze.

Holestātisko formu sastop 5–15% slimnieku, biežāk – vecāka gada gājuma pacientiem. Klīniski šai formai raksturīga intensīva un ilgstoša dzelte. Nereti dzeltei ir zaļgana nokrāsa, pacientiem ir ādas nieze, aholiskas fēces, reizēm – palielināts žultspūslis. Šīs formas attīstību var provocēt alkohola lietošana, īpaši slimības prodroma periodā, kā arī dažādu medikamentu (piemēram, prettuberkulozes, trankvilizatoru, tetraciklīna grupas preparātu) lietošana un hroniskas pavadslimības (piemēram, cukura diabēts).

AVHB ieilgst apmēram 15–25% pacientu.

AVHB grūtniecēm nereti norit smagi, īpaši grūtniecības otrajā pusē.

Komplikācijas:

- 1) akūta aknu šūnu nepietiekamība ar aknu komu;
- 2) hemorāģiskais sindroms;
- 3) paasinājums un recidīvi;
- 4) žultsceļu patoloģija;
- 5) sekundāras bakteriālas infekcijas rašanās (pneimoniya, holangīts, holecistīts u.c.) [2,3].

9. Hroniska hepatīta B klīniskā norise

Pacienta sūdzības. Lielai pacientu daļai ar HVHB ilgstoši (mēnešiem vai pat gadiem) nav nekādu sūdzību. Pārējiem bieži vien tās ir nespecifiskas – vispārējs vājums, ātra nogurdināmība, nomākts garastāvoklis u.c. Rūpīgi noskaidrojot anamnēzi, izrādās, ka daļai pacientu ir pasliktinājusies apetīte, radusies trekna ēdiena un alkohola nepanesība, slikta dūša, mainīga vēdera izeja, meteorisms, citiem pacientiem ir pilnuma sajūta, spiediens vai sāpes labajā parībā, dažreiz ir sūdzības par ādas niezi, bet biežāk – par locītavu sāpēm. Vēlīnajās slimības stadijās var būt sūdzības par deguna, smaganu asiņošanu, var parādīties kuņģa un zarnu trakta, hemoroidālo vēnu, sievietēm – arī dzimumorgānu asiņošanas pazīmes.

Objektīvā atrade. Gandrīz visiem pacientiem konstatē palielinātas aknas, kas palpatoriski ir nesāpīgas, gludas, bet mēdz būt blīvākas nekā veselam cilvēkam. Slimības vēlīnos periodos var būt palielināta liesa, kā arī var konstatēt „aknu” zīmes – aknu „zvaigznītes”, ādas pigmentācijas pārmaiņas, palmāru eritēmu, paplašinātu vēnu zīmējumu vēdera priekšējā sienā, *acne vulgaris* u.c. Apmēram 5–10% pacientu vērojama dzelte [2,3].

Slimības vēlīnās stadijās nereti novērojama trombocitopēnija, leikopēnija, normocitāra anēmija, neliela hiperbilirubinēmija, mērens ALAT aktivitātes pieaugums, hiperglobulinēmija, samazināts protrombīna indekss (laiks) un tiek konstatēti arī citi koagulācijas traucējumi. Var būt samazināts glikozes un urīnvielas daudzums asinīs, kā arī citi simptomi. Pazeminās reducētā glutaciona koncentrācija asinīs.

10. Aknu biopsijas histoloģiskais vērtējums pacientiem ar hronisku hepatītu B

Aknu biopsijas histoloģiskais raksturojums ir precīzāks un jutīgāks aknu slimības indikators nekā ALAT aktivitāte. Ir arī dati par šūnu apoptozes bioķīmiskā indikatora citokeratīna – 18 neopitopa un fibrozes marķiera – hialuronskābes līmeņa pārmaiņām asinīs. Asiņu bioķīmisko parametru – ALAT aktivitātes, citokeratīna – 18 neopitopa un hialuronskābes līmeņa komplekss nākotnē varētu ieņemt ievērojamu vietu aknu morfoloģisko bojājumu izvērtēšanā vīrushepatīta B gadījumā. Agrāk hronisku vīrushepatītu atkarībā no morfoloģiskās ainas klasificēja kā hronisku persistējošu, hronisku aktīvu un hronisku lobulāru hepatītu, kas faktiski atainoja slimības smaguma pakāpi, nevis dažādas slimības formas.

Hronisku aknu slimību histoloģiskam raksturojumam pašreiz izmanto modificēto histoloģiskās aktivitātes indeksu (*Modified Histologic Activity Index*), kura pamatā ir *Knodell* izstrādātais hroniskā hepatīta histoloģiskās atrades vērtējums un aknu fibrozes novērtējums (10.1. tabula).

10.1. tabula

Hroniska hepatīta histoloģiskās atrades vērtējums

(pēc *Knodell*) [11]

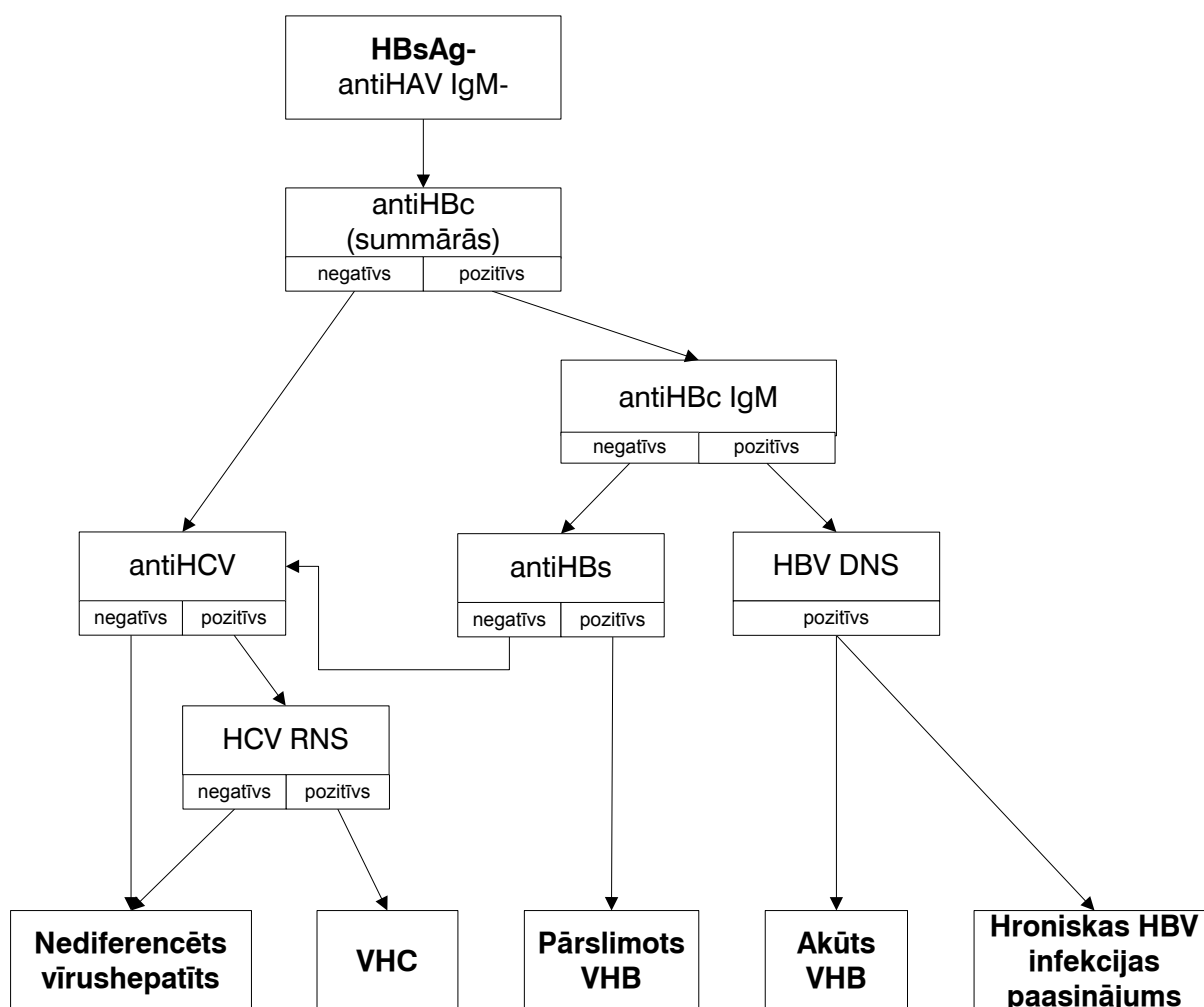
Periportāla un tiltveida nekroze	Balles	Intralobulāra deģenerācija un fokāla nekroze	Balles	Iekaisums portālajos laukos	Balles	Fibroze	Balles
Nav	0	Nav	0	Nav	0	Nav	0
Minimāla	1	Viegla (skar <1/3 daiviņu vai mezglu)	1	Viegls (atsevišķas iekaisuma šūnas <1/3 portālo lauku)	1	Paplašināti, fibrozēti portālie lauki	1
Mēreni izteikta (<50% portālo lauku perimetra)	3	Mērena (skar 1/3-2/3 daiviņu vai mezglu)	3	Mērens (vidēji blīvs iekaisuma šūnu infiltrāts 1/3-2/3 portālo lauku)	3	Portoportāla vai portocentrāla tiltveida fibroze	3
Izteikta (>50% portālo lauku perimetra)	4	Izteikta (skar >2/3 daiviņu vai mezglu)	4	Izteikts (blīvs iekaisuma šūnu infiltrāts >2/3 portālo lauku)	4	Ciroze	4
Mērena periportāla un tiltveida	5						
Izteikta periportāla un tiltveida	6						
Multilobulāra	10						

11. Vīrushepatīta B diagnostika un terapijas stratēģija

Pašlaik vairums hepatologu praktiķu savā darbībā izmanto tālāk atainoto VHB diagnostisko algoritmu (skat. 11.1. un 11.2. shēmu). Pirmais algoritms paredzēts gadījumiem, kad pacienta slimības klīniskā aina ārstam liek domāt par VHB iespēju, neskatoties uz to, ka HBsAg ir negatīvs.

11.1. shēma

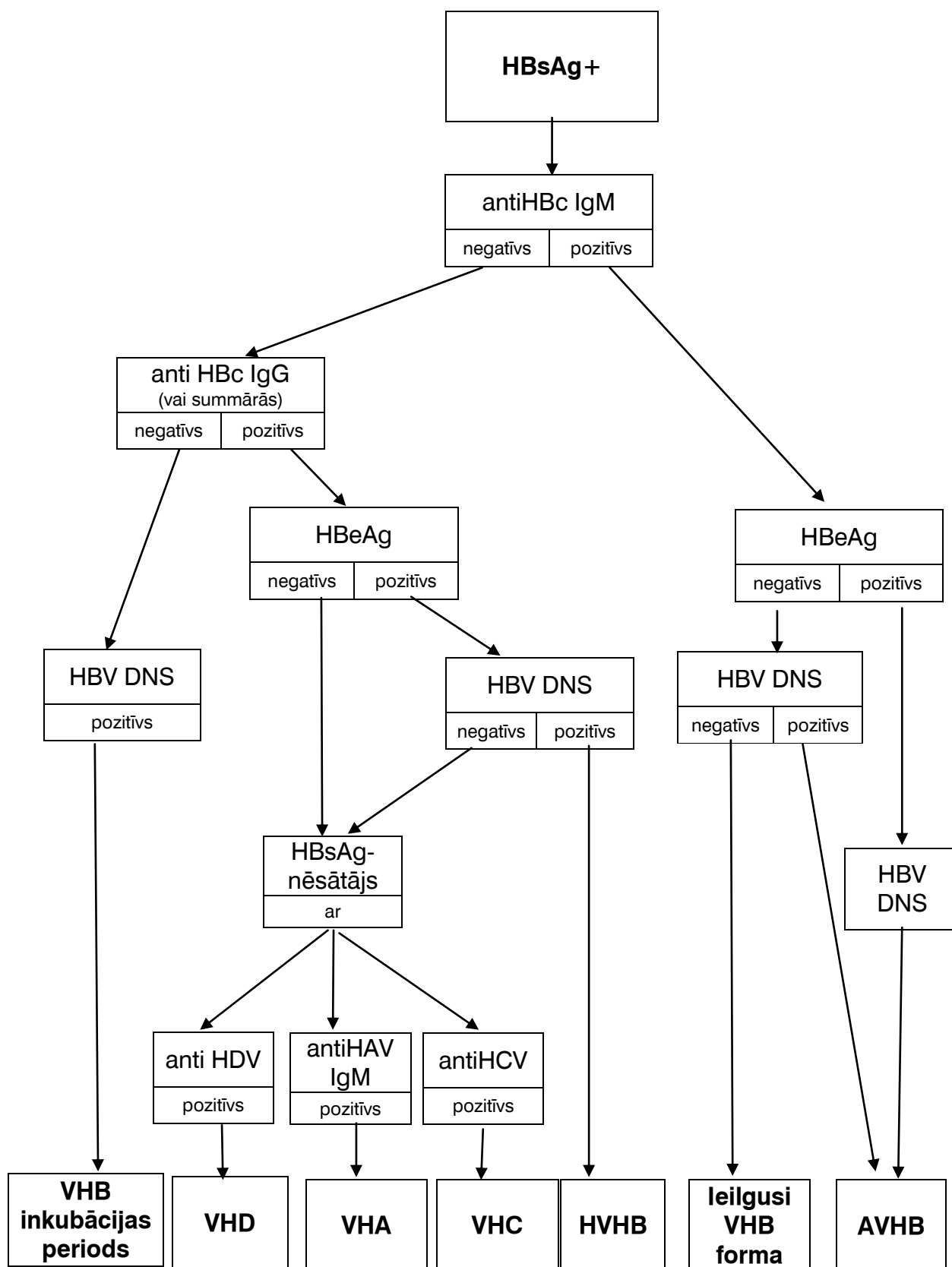
VHB diagnostiskais algoritms negatīva HBsAg gadījumā*



Svarīgi ir zināt, ka negatīvs HBsAg nenozīmē, ka pacientam pilnīgi noteikti nav HBV ierosinātas slimības.

* Ja marķieru profils atšķiras, nepieciešama hepatologa konsultācija.

VHB diagnostiskais algoritms pozitīva HBsAg* gadījumā



* HBsAg kvantitatīvi un dinamikā nosaka gadījumos, kad izvērtē terapijas efektivitāti.

12. Terapijas mērķa grupas un mērķis

12.1. Terapijas mērķa grupas

Pašlaik, kad HBV infekcijas ierosinātu patoloģiju ārstēšanai tiek piedāvāts diezgan plašs medikamentu klāsts, pacientu kategorijas, kurām nepieciešama HBV infekcijas vai hepatīta ārstēšana, var klasificēt šādi:

- 1) HBeAg pozitīvie pacienti, pieaugušie (un bērni^{*}) ar hronisku VHB. Šī ir galvenā pacientu grupa, kurai nepieciešama ārstēšana. Uzskata, ka terapija šīs grupas slimniekiem vajadzīga gadījumos, kad ALAT aktivitāte vismaz divas reizes pārsniedz normas augšējo robežu vai APB konstatēts vidējas vai smagas pakāpes patoloģisks process;
- 2) HBeAg negatīviem pacientiem terapija nepieciešama, ja ALAT aktivitāte vismaz divas reizes pārsniedz normas augšējo robežu un APB konstatē vidēju vai smagu aknu bojājuma pakāpi. Par papildu cēloni terapijas uzsākšanai uzskatāma augsta vīrusu slodze (>20 000 IU/ml);
- 3) pacientiem, kuriem veiktā terapija nav bijusi efektīva vai pēc sekmīgas terapijas ir recidīvs un HBeAg reversija, var ordinēt papildu ārstniecības kursu ar jau lietoto preparātu vai kādu citu pret HBV vērstu ārstniecības līdzekli [16].

12.2. Terapijas mērķis

- HBV replikācijas supresija:
 - HBV DNS – nenosakāms līmenis;
 - HBeAg – anti-HBe serokonversija;
 - HBsAg – anti-HBs serokonversija.
- Aknu bojājuma remisija:
 - ALAT aktivitātes normalizācija;
 - reducētā glutaciona līmeņa normalizācija asinīs;
 - histoloģiska uzlabošanās.
- Klīniskās patoloģijas mazināšana:
 - aknu cirozes, aknu nepietiekamības un HCC novēršana;
 - dzīves kvalitātes uzlabošana [16].

* Jautājums par bērnu ārstēšanu šajās vadlīnijās netiek detalizēti aplūkots.

13. Akūta vīrushepatīta B ārstēšana

Jautājums par antivirālās terapijas nepieciešamību AVHB pacientiem ir diskutējams. Daudzi speciālisti uzskata, ka antivirālā terapija nav nepieciešama, jo vairāk nekā 95% gadījumu imūnkompetentām personām vērojama spontāna atveseļošanās. Tomēr gandrīz visi vadošie speciālisti uzskata, ka ārstēšana ir indicēta:

- a) fulminantas formas gadījumā*:
 - 1) entekavirs – 0,5 mg *p/o* vienreiz dienā;
 - 2) lamivudīns – 100 mg *p/o* vienreiz dienā vai
 - 3) telbivudīns – 600 mg *p/o* vienreiz dienā
- b) smagas gaitas AVHB.

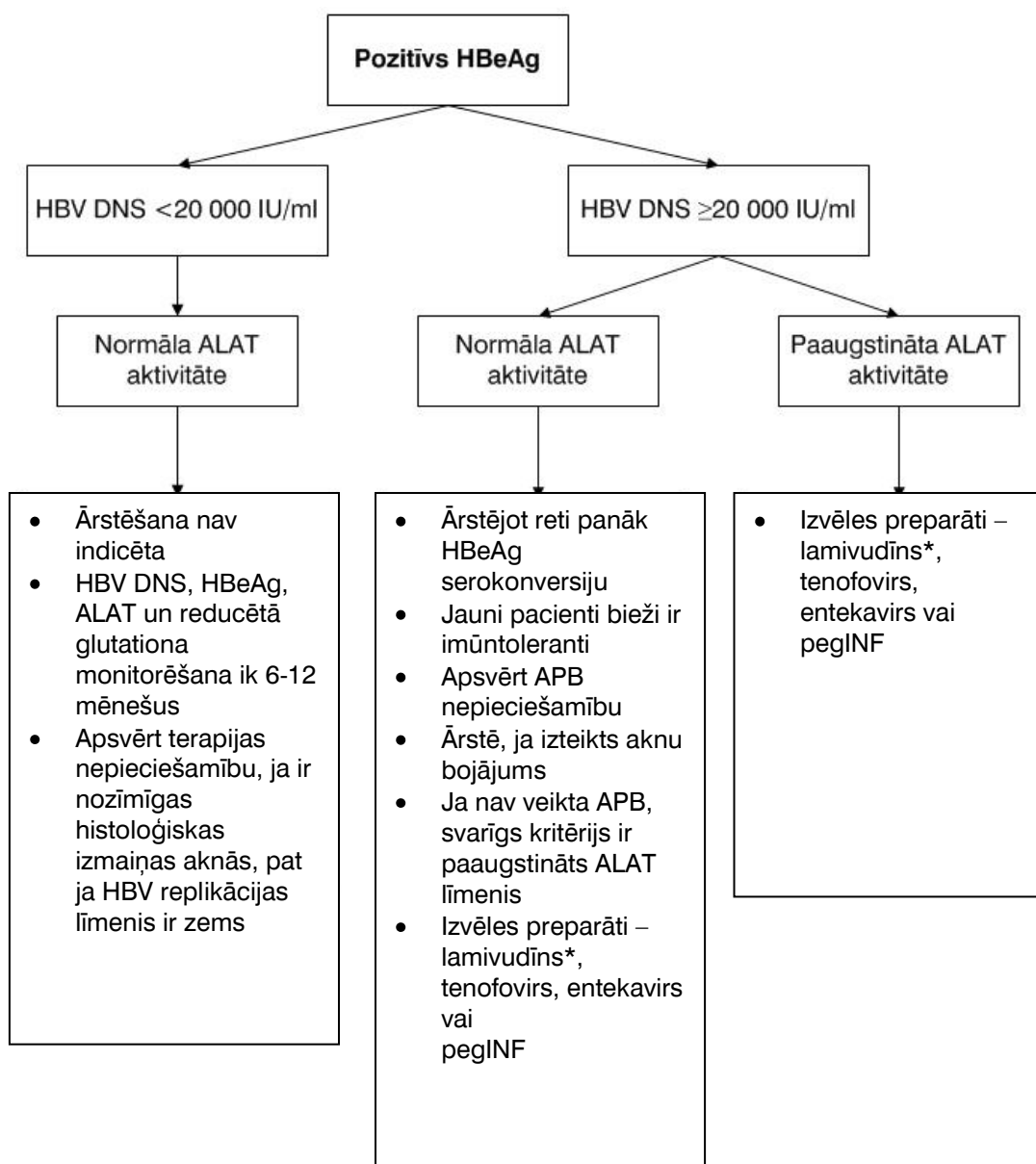
Uzskata, ka IFN alfa ir kontrindicēts [16,33].

14. Hroniska vīrushepatīta B ārstēšana

Tālāk atainotas HBeAg pozitīva HVHB un HBeAg negatīva HVHB ārstēšanas shēmas (14.1. un 14.2. shēma), ņemot vērā dažādu valstu speciālistu zinātniskajos pētījumos un praksē gūto pieredzi [45, 46].

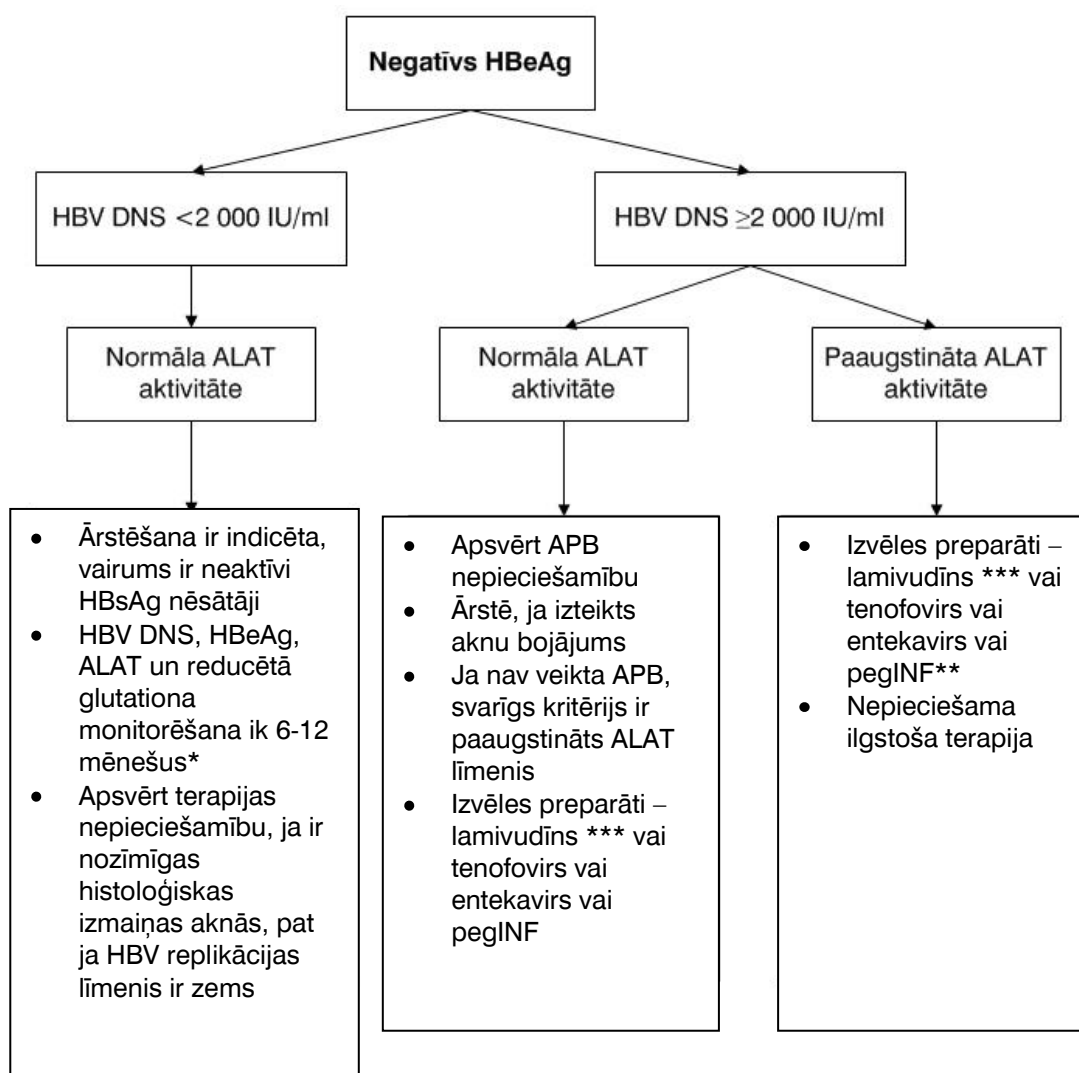
* Medikamentu devas vajadzības gadījumā var mainīt; ārstēšanas ilgums ir individuāls.

HVHB ārstēšana pozitīva HBeAg gadījumā [10]



* ja nav izveidojusies vīrusa rezistence pret lamivudīnu

HVHB ārstēšana negatīva HBeAg gadījumā [10]



* sākotnējās diagnozes precizēšana pirmajā gadā katru 3. mēnesi; vēlākos posmos – saskaņā ar ārsta lēmumu, bet ieteicams vienu reizi gadā

** klīniskie pētījumi liecina, ka tenofovirs, pegIFN un entekavirs ir izvēles preparāti, jo, ilgstoši lietojot lamivudīnu, ir augsts rezistences rašanās risks

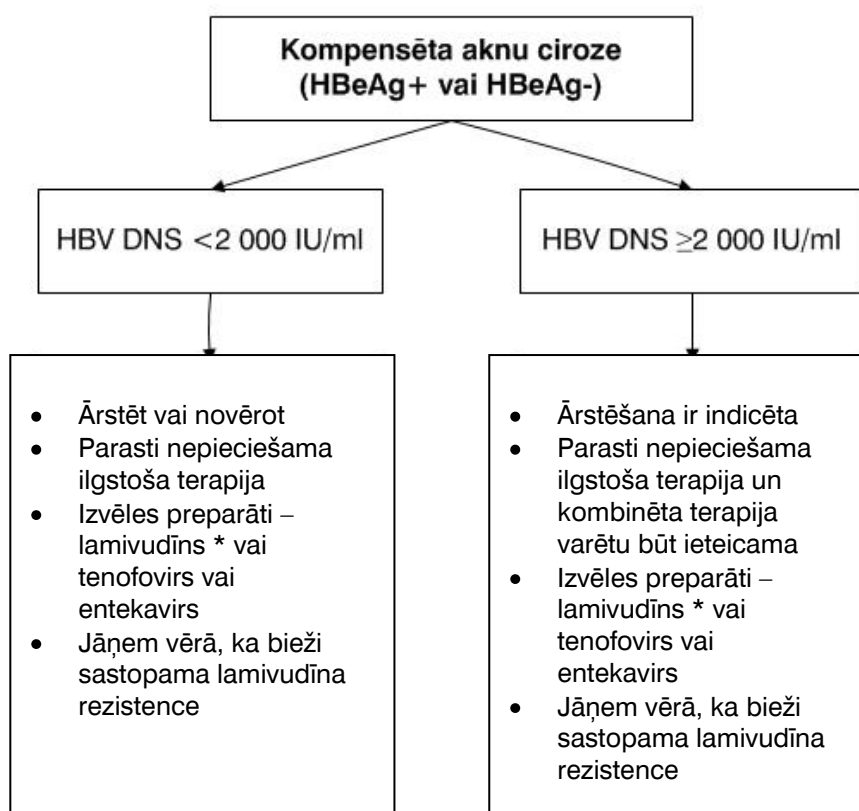
*** izdarīts papildinājums, balstoties uz EASL vadlīnijām, kas ļauj izmantot lamivudīnu kā pirmo preparātu

15. Kompensētas hepatīta B vīrusa izraisītas aknu cirozes ārstēšana

Kompensētas hepatīta B vīrusa izraisītas aknu cirozes ārstēšanas algoritms atspoguļots 15.1. shēmā .

15.1. shēma

Kompensētas HBV izraisītas AC ārstēšanas algoritms [10]



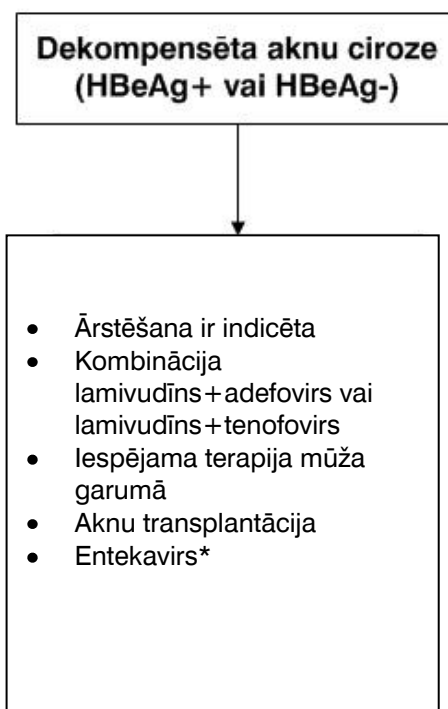
* izdarīts papildinājums, balstoties uz EASL vadlīnijām, kas ļauj izmantot lamivudīnu kā pirmo preparātu

16. Dekompensētas hepatīta B vīrusa izraisītas aknu cirozes ārstēšana

Dekompensētas HBV etioloģijas aknu cirozes gadījumā terapija nav atkarīga no HBV DNS līmeņa.

16.1. shēma

Dekompensētas HBV izraisītas AC ārstēšanas algoritms [10]



* - Ir pētījumi, kas parāda pozitīvu dekompenētas aknu cirozes ārstēšanas efektivitāti pacientiem, kas iepriekš nav saņēmuši nukleozīdus [43, 44]

17. Hepatocelulārās karcinomas diagnostika un ārstēšanas principi

HCC attīstības riska dēļ HBV inficētajām personām regulāri jāveic veselības pārbaude, tādēļ pacientiem ar HVHB ieteicams veikt USG izmeklēšanu un noteikt AFP ik pēc 6 mēnešiem, bet ne retāk par vienu reizi gadā [6,31].

Aknu vēzis var noritēt bez simptomiem divus gadus un pat ilgāk. Visbiežāk HCC konstatē kā atsevišķu vienu audzēja perēkli, kurš sākuma posmā parasti nav iekapsulējies. Audzējs 2–12 mēnešu laikā (vidēji 4 mēnešos) kļūst divreiz lielāks.

Prakse rāda, ka efektīvs HCC konstatēšanas paņēmiens ir AFP noteikšana, kas 50–80% gadījumu ļauj atrast mazu (diametrā līdz 5 cm) audzēju. Dažreiz ievērojami pieaug reducētā glutaciona koncentrācija asinīs. Šajos gadījumos gan radikāla audzēja evakuācija, gan tā ārstēšana ievērojami pagarina dzīvildzi.

HCC skrīnings (skat. 17.1. shēmu) nepieciešams tām inficēto cilvēku grupām, kurās HCC novēro visbiežāk, – vīriešiem pēc 45 gadu vecuma, pacientiem ar HBV infekciju AC stadijā un pacientiem, kuru ģimenes anamnēzē ir bijuši HCC gadījumi. Tomēr jāņem vērā, ka HCC var rasties pacientiem jebkurā vecumā, t.sk. jauniem cilvēkiem un personām, kurām nav AC.

HCC skrīningā AFP testam, izmantojot robežkoncentrāciju 20 ng/ml (norma – 9 – 12 ng/ml), ir augsta jutība (75%), specifiskums (līdz 90%) un liela negatīvā paredzošā vērtība (līdz 99%). HCC diagnostikas iespējas ievērojami paplašinās, izmantojot AFP testu kompleksi ar USG metodi, CT un MRI. Tādējādi, savlaicīgi konstatējot HCC, izdodas pagarināt dzīvildzi 50–60% pacientu [6,20,31].

Indikācijas APB nosaka ārsts. Ja AFP koncentrācija ir vairāk kā 400 ng/ml aknu cirozes pacientiem un fokāls hipervaskulārs aknu audu bojājums (>2 cm), tas ar lielu varbūtību liecina par HCC.

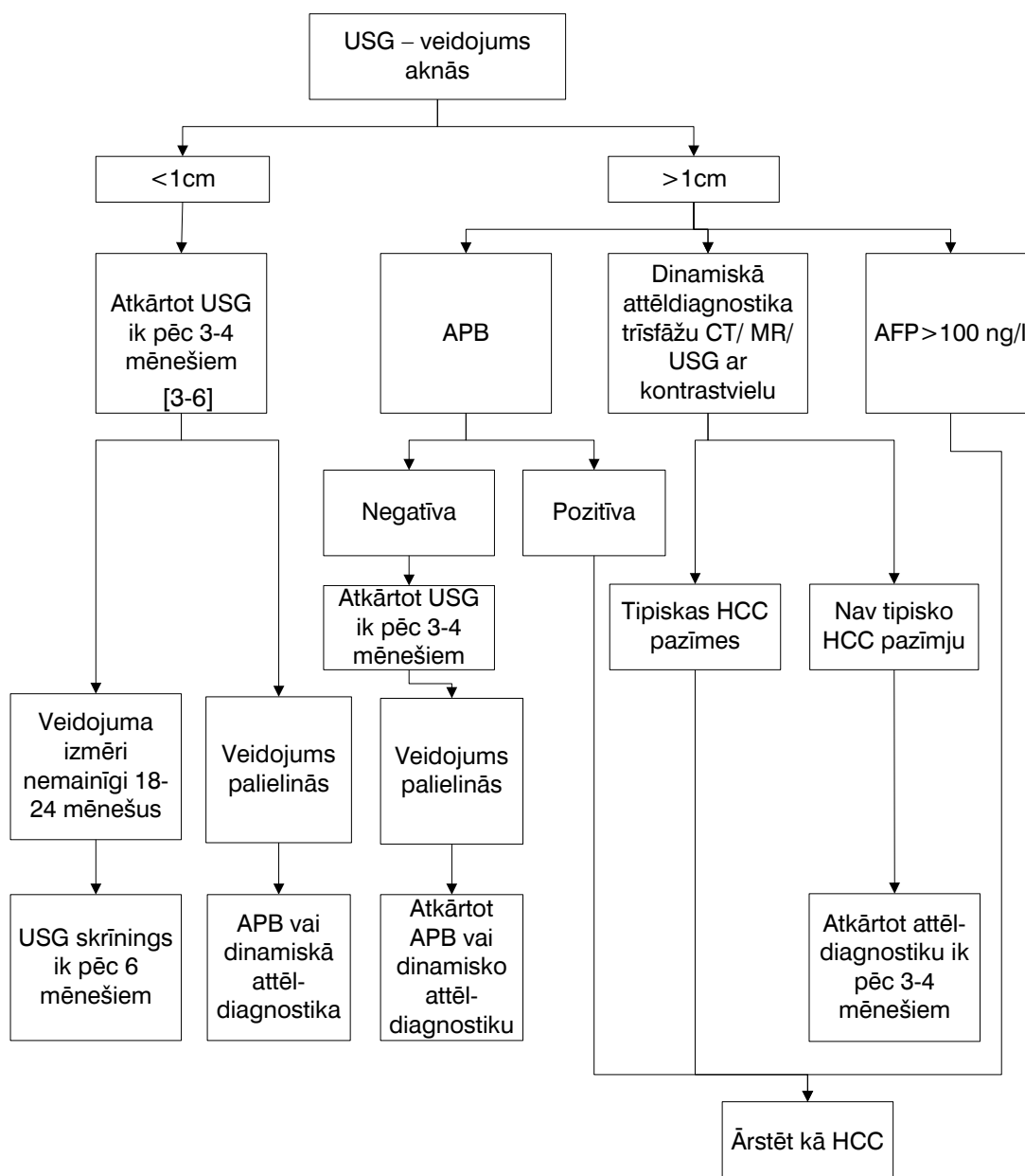
Ārstēšanas principi.

Iespējama ķirurģiskā ārstēšana vai/un sistēmiska ķīmijterapija.

Aknu cirozes pacientiem – parciāla hepatektomija vai aknu transplantācija. Tas atkarīgs no aknu funkcionālajām rezervēm. Ap 5% HCC pacientu ir indikācijas aknu transplantācijai [31].

Hepatocelulāras karcinomas diagnostikas algoritms

(pēc Sherman M) [20]



18. Hroniska vīrushepatīta B pretvīrusu terapijas atbildes veidi

Vīrushepatītu norises dažādība no etioloģisko marķieru viedokļa, bioķīmisko rādītāju dažādība un speciālistu izmantoto atvaseļošanās kritēriju daudzveidība apgrūtina terapijas efektivitātes vērtējumu (skat. 18.1. tabulu).

18.1. tabula

HVHB atbildes reakciju veidi

(pēc Keeffe) [10]

Atbildes tips	VHB antivirālās terapijas atbildes reakcijas veidi
<i>Bioķīmiska</i>	Seruma ALAT aktivitātes samazināšanās līdz normālai (normalizācija) vai būtiska samazināšanās un reducētā glutaciona līmeņa normalizācija asinīs
<i>Virusoloģiska</i>	Seruma HBV DNS pazemināšanās līdz nenosakāmam līmenim un HBeAg izzušana tiem pacientiem, kam HBeAg pirms ārstēšanas bija pozitīvs
<i>Histoloģiska</i>	HAI samazināšanās, salīdzinot ar HAI APB pirms ārstēšanas, vismaz par 2 punktiem
<i>Pilnīga, pabeigta</i>	Bioķīmiskās un virusoloģiskās atbildes reakcijas īstenošanās un HBsAg izzušana un antiHBs parādīšanās
Atbildes reakcijas novērtēšanas laiks	
Ārstēšanas laikā	
<i>Uzturošās terapijas laikā</i>	Atbildes reakcija saglabājas ārstēšanas kursa laikā
<i>Terapijas beigās</i>	Atbildes reakciju novēro terapijas kursa beigās
Pēc ārstēšanas pārtraukšanas	
<i>Ilgstoša/noturīga</i>	6 mēnešus ilga noturīga atbildes reakcija
<i>Ilgstoša/noturīga</i>	12 mēnešus ilga noturīga atbildes reakcija

HBsAg līmeņa samazināšanās terapijas laikā ir cieši saistīta ar noturīgas virusoloģiskas atbildes reakcijas (SVR) sasniegšanu un HBsAg izzušanu pēc terapijas [41].

19. Hroniska vīrushepatīta B terapijā izmantojamie medikamenti un devas^{*}

Pašreiz HVHB monoterapijā izmanto šādus medikamentus [10]:

- IFN alfa:
 - 5 miljoni darbības vienību dienā vai 10 miljonu darbības vienību 3 reizes nedēļā subkutāni;
 - HBeAg pozitīva HVHB gadījumā ārstēšanas ilgums ir 16 nedēļas;
 - HBeAg negatīva HVHB gadījumā ārstēšanas ilgums ir 12 mēneši;
 - Cilvēka leukocītu interferons alfa (HuIFN-alfa-Le) ir indicēts tādu pacientu ārstēšanai, kuriem sākumā radusies atbildes reakcija pret rekombinēto alfa interferonu [36], bet vēlāk terapijai nav bijis rezultātu, visticamāk, neitralizējošu antivielu dēļ^{**}.
- PegIFN^{***}:
 - pegINF alfa-2a–180 mikrogrami reizi nedēļā 48 nedēļas subkutāni;
 - HBsAg negatīviem pacientiem, kuri terapijā saņēmuši PEG interferonu alfa- 2a, HBsAg līmeņa pazemināšanās par 0,5 log 10 IU/ml 12. terapijas nedēļā uzrāda ciešu korelāciju ar SVR: 1) pozitīva prognostiska vērtība 89% gadījumu (pacienti ar 0,5 log 10 IU/ml HBsAg kritumu sasniedz SVR); 2) negatīva prognostiska vērtība 90% gadījumu (pacienti bez 0,5 log 10 IU/ml HBsAg krituma nerasniedz SVR) [40].
- Lamivudīns:
 - 100 mg reizi dienā perorāli;
 - HBeAg pozitīva HVHB gadījumā terapijas ilgums ir vismaz gadu;
 - pacientiem, kuriem notikusi HBeAg serokonversija, terapija turpināma vēl 3–6 mēnešus;
 - HBeAg negatīva HVHB gadījumā terapija ir ilgāka par gadu, taču galīgais ilgums nav reglamentēts^{****}.
- Tenofovirs:
 - ieteicamā deva hroniska B hepatīta ārstēšanā ir 245 mg (viena tablete) reizi dienā iekšķīgi ēšanas laikā;
 - tenofovirs indicēts hroniska B hepatīta ārstēšanai pieaugušiem, kuriem ir kompensēta aknu slimība un aktīvas vīrusa replikācijas pazīmes, pastāvīgi paaugstināts alanīna aminotransferāzes (ALAT) līmenis serumā un aktīva aknu iekaisuma un/vai fibrozes histoloģiski pierādījumi;

* Visu medikamentu kombinācijas un devas var individuāli piemērot konkrētam pacientam.

** Klīniskā pieredze ir ierobežota, taču pārejai no ārstēšanas ar rekombinēto alfa interferonu uz cilvēka leukocītu IFN alfa parasti nevajadzētu būt saistītai ar devas pārmaiņām (SV).

*** pegINF alfa-2b – pašlaik notiek preparāta efektivitātes pētījumi HVHB terapijā.

**** Iespējams, ka nepieciešama terapija mūža garumā.

- šī indikācija balstīta uz histoloģiskām, viroloģiskām, bioķīmiskām un seroloģiskām atbildes reakcijām, galvenokārt ar nukleozīdiem iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem ir HBeAg pozitīvs un HBeAg negatīvs hronisks B hepatīts ar kompensētu aknu funkciju;
- optimālais ārstēšanas ilgums nav zināms*. Lemjot par ārstēšanas pārtraukšanu, var izmantot turpmāk minētos ieteikumus:
 - 1) HBeAg pozitīviem pacientiem (bez cirozes) ārstēšanu vajadzētu turpināt vismaz 6–12 mēnešus pēc HBe serokonversijas (HBeAg zudums un HBV DNS zudums ar anti-HBe parādīšanos) vai līdz HBs serokonversijai, t.i., brīdim, kad parādās anti-HBs, vai līdz brīdim, kad novēro efektivitātes zudumu. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas regulāri jākontrolē ALAT un HBV DNS līmenis, lai atklātu vēlīnu viroloģisku recidīvu;
 - 2) HBeAg negatīviem pacientiem (bez cirozes) ārstēšanu vajadzētu turpināt vismaz līdz HBs serokonversijai vai līdz brīdim, kad novēro efektivitātes zudumu. Ja ārstēšana tiek veikta ilgāk nekā 2 gadus, ieteicams veikt regulāras pārbaudes, lai apstiprinātu, ka izvēlēta terapija ir pacientam piemērota.
- Adefovirs:
 - 10 mg reizi dienā perorāli (ja ir normāla nieru funkcija);
 - HBeAg pozitīva HVHB gadījumā ārstē vismaz gadu;
 - HBeAg negatīva HVHB gadījumā ārstē ilgāk par gadu;
 - pacientiem ar lamivudīna rezistentiem mutantiem terapijas ilgums nav stingri noteikts.
- Entekavirs:
 - 0,5 mg reizi dienā 48 nedēļas perorāli (ja ir normāla nieru funkcija);
 - 1 mg dienā perorāli lamivudīna rezistences gadījumā;
 - ārstē vismaz 48 nedēļas.
- Tenofovirs
 - 245 mg** (viena tablete) reizi dienā perorāli.
- Telbivudīns:
 - 600 mg reizi dienā perorāli (ja ir normāla nieru funkcija).

19.1. Kombinēta terapija

Ir novērtētas dažādas atšķirīgas terapijas kombinācijas, taču nav pierādīts nevienas pārākums, salīdzinot ar monoterapiju. Lietojot dažas kombinācijas, novērota lamivudīna rezistences samazināšanās, salīdzinot ar lamivudīna monoterapiju [16].

* Iespējams, ka nepieciešama terapija mūža garumā

** Atbilst 300 mg tenofovira dizoproksila fumarāta

Iespējamās šādas kombinācijas:

- IFN alfa-2b vai pegIFN alfa-2a un lamivudīns:
 - var izmantot pirmreizējai terapijai;
 - mazāks lamivudīna rezistences rašanās risks.
- Lamivudīns un adefovirs:
 - pacientiem, kuru ārstēšanā nav izmantoti nukleozīdu/nukleotīdu analogu preparāti;
 - mazāks lamivudīna rezistences rašanās risks;
 - lamivudīna rezistentu mutantu gadījumā šī kombinācija nav labāka par adefovira monoterapiju.
- Lamivudīns un tenofovirs.
- Tenofovirs un emtricitabīns:
 - pacientiem ar HIV/HBV koinfekciju;
 - ļoti laba efektivitāte pret abiem vīrusiem (HIV un HBV) un mazāks rezistences rašanās risks.

19.2. Terapijas izvēle

Sākot medikamentozu terapiju, jāņem vērā vīrushepatīta norises forma, jārēķinās ar prognozējamo terapijas efektivitāti un drošumu, rezistences attīstības risku, izmaksām, lietošanas īpatnībām, pacienta līdzestību.

IFN alfa lietošanu ierobežo relatīvi īsais eliminācijas pusperiods (3–8 stundas) un preparāta koncentrācija fluktuācijas serumā.

PegIFN alfa-2a absorbcija notiek lēni; medikaments nonāk galvenokārt asinsritē un intersticiālajā šķidrumā, tādējādi nodrošinot augstu pegIFN alfa-2a koncentrāciju orgānos, kas tiek bagātīgi apasiņoti, t.sk. aknās. Stabila pegIFN alfa-2a koncentrācija serumā saglabājas visu dozēšanas periodu (vienu nedēļu).

Liels lamivudīna rezistentu mutantu rašanās risks ierobežo šā medikamenta ilgstošu lietošanu. Ja ir izveidojusies ierosinātāja rezistence pret lamivudīnu, tad pegIFN, tenofovirs un entekavirs ir izvēles medikamenti.

Izmantojamo medikamentu īpašību salīdzinājums atspoguļots 19.2.1. tabulā.

HVHB ārstēšanā izmantojamo medikamentu salīdzinājums

(pēc Lok ASF) [16]

Indikācijas/ medikaments	Interferons alfa	Lamivudīns	Pegilētais interferons	Adefovirs	Entekavirs	Tenofovirs	Telbivudīns
HBeAg pozitīvs	jāvērtē individuāli	jāvērtē individuāli	jāvērtē individuāli	jāvērtē individuāli	jāvērtē individuāli	jāvērtē individuāli	jāvērtē individuāli
HBeAg pozitīvs HVHB	indicēts	indicēts	indicēts	indicēts	indicēts	indicēts	indicēts
HBeAg negatīvs HVHB	indicēts	indicēts	indicēts	indicēts	indicēts	indicēts	indicēts
HBeAg pozitīva HVHB ārstēšanas ilgums	4–6 mēnešus	≥1 gadu	48 nedēļas	≥1 gadu	≥1 gadu	≥1 gadu	≥1 gadu
HBeAg negatīva HVHB ārstēšanas ilgums	1 gadu	>1 gadu	48 nedēļas	>1 gadu	>1 gadu	>1 gadu	>1 gadu
Ievadīšanas veids	subkutāni	perorāli	subkutāni	perorāli	perorāli	perorāli	perorāli
Blaknes	dažādas izpausmes	reti novēro	dažādas izpausmes	nefro- toksicitāte	reti novēro	nefro- toksicitāte	reti novēro
Medikamentu rezistence	-	~20% gada laikā ~70% 5 gadu laikā	-	18% 4 gadu laikā	<1%	nav	~25% 2 gadu laikā
Izmaksas*							

*Ņemot vērā, ka interferonu grupas preparātus paredzēts lietot viena kursa veidā (24–48 ned.), bet pārējie medikamenti domāti ilgstošai un pat mūža terapijai, izmaksas (pozitīva rezultāta gadījumā) būtu ievērojami mazākas.

20. Īpašu pacientu grupu terapija

20.1. Pacienti ar HBV un HIV infekciju

Pacientiem ar HIV un HBV koinfekciju ir nepieciešama individuāla pieeja terapijai, jo jāparedz abu slimību ilglaicīga ārstēšana, medikamentu rezistences veidošanās iespējas un medikamentu savstarpējā mijiedarbība [32].

Terapijas izvēli nosaka HBV infekcijas norise (HBV slodze, pārmaiņas bioķīmiskajās analīzēs, morfoloģisko pārmaiņu raksturs aknu audos) un HIV infekcijas norise (HIV/AIDS stadija, CD4 šūnu skaits, HIV oportūnistisko un indikatorslimību esamība, rezistence pret antiretrovirāliem medikamentiem).

Ja HBV infekcijai nav indikāciju tās pretvīrusu terapijai, tad ART izvēlei ierobežojumu nav. Lai novērtētu pacienta veselības stāvokli un slimības norisi, vēlams pacientu imunoloģisko, bioķīmisko u.c. rādītāju monitorings reizi 3–4 mēnešos. Ja HBV infekcija HIV inficētam pacientam progresē, vēlama agrīna ART uzsākšana.

20.1.1. Terapijas un izmeklēšanas algoritms, ja, pacients ar HBV infekciju, dzīves laikā inficējas ar HIV infekciju

Ja riska grupas pacientam ir HBV infekcija, bet diagnozes verificēšanas brīdī HIV tests negatīvs, rekomendē izdarīt HIV testu reizi gadā.

Ja pacientam ir indikācijas sākt HBV infekcijas terapiju – izvēles medikaments ir lamivudīns* (skatīt 15.1. un 15.2. shēmu).

Ja laika periodā, kad pacients saņem HBV terapiju, pacients inficējas ar HIV infekciju, neatkarīgi no CD4 šūnu skaita, agrīni sāk ART.

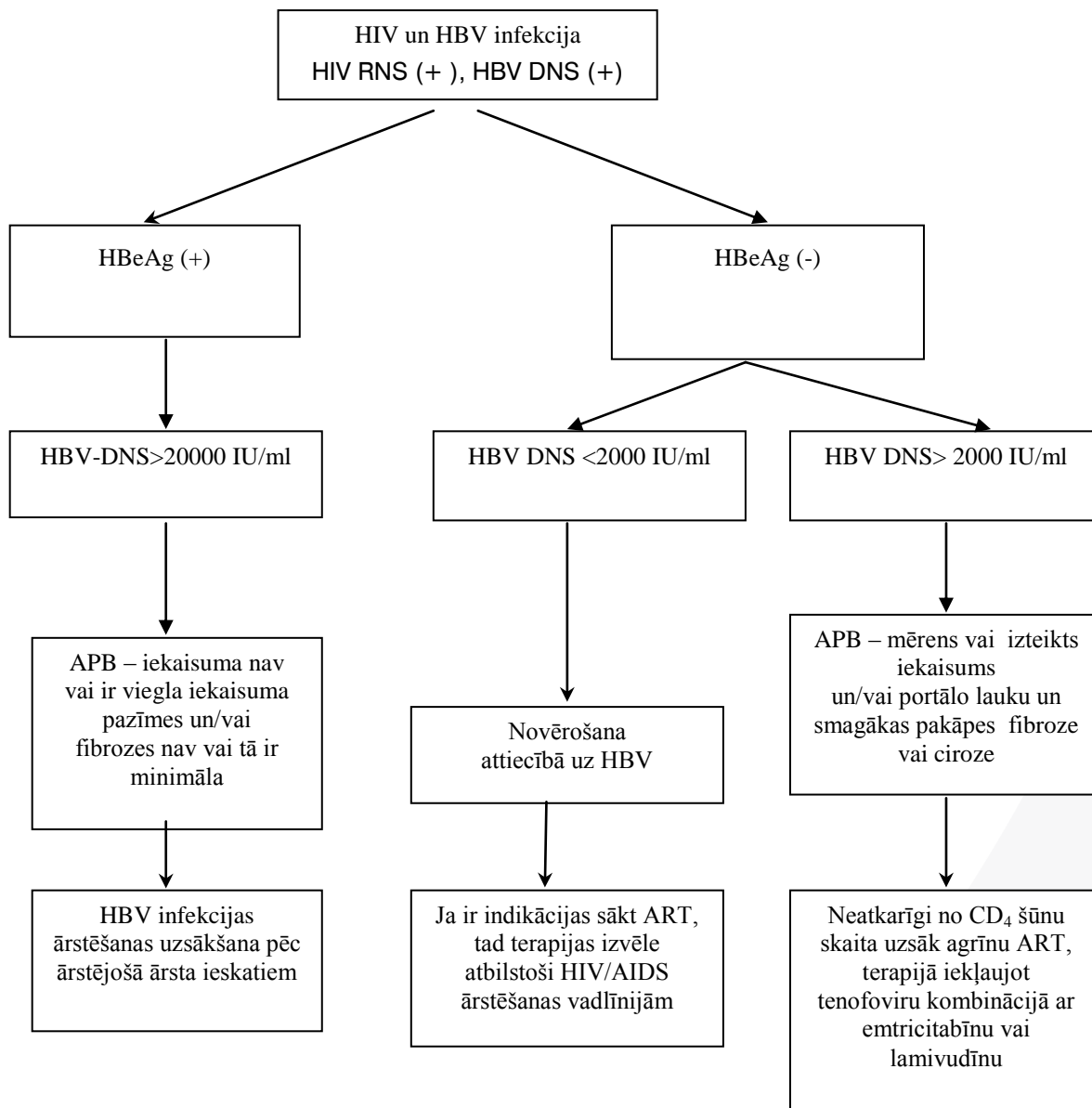
Pirms ART uzsākšanas rekomendē veikt HIV rezistences testu.

Ja pacientam ir rezistence pret lamivudīnu, tad terapijā iekļauj tenofovīru kombinācijā ar citiem ART medikamentiem atbilstoši HIV/AIDS ārstēšanas vadlīnijām [32,37].

Ja pacientam nav rezistences pret lamivudīnu, tad terapijā iekļauj tenofovīru kombinācijā ar emtricitabīnu, lamivudīnu un citiem ART medikamentiem atbilstoši HIV/AIDS ārstēšanas vadlīnijām.

* ja nav citu rekomendāciju vai nav rezistences pret lamivudīnu

Terapijas izvēles algoritms pacientiem, kas vienlaicīgi slimo ar HIV un HBV infekciju



20.1.2. Terapijas un izmeklēšanas algoritms, ja HIV inficēts pacients dzīves laikā inficējas ar HBV

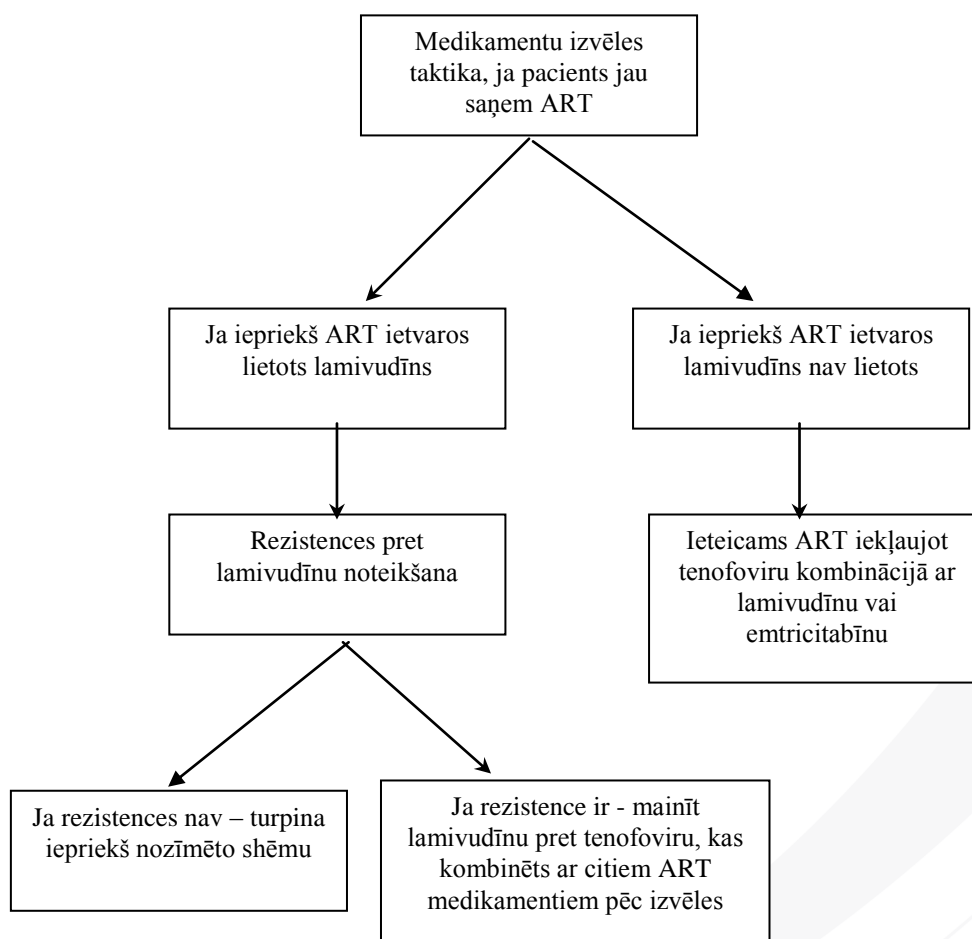
Ja riska grupas pacientam konstatēta HIV infekcija, bet HBsAg ir negatīvs, HBc kopējās antivielas arī ir negatīvas, tad rekomendē plānveida vakcināciju pret HBV.

Ja HIV inficēts pacients neveic vakcināciju pret HBV, tad rekomendē HBsAg noteikšanu un ALAT pārbaudi reizi gadā, lai konstatētu iespējami radušos HBV infekciju.

Ja saistībā ar HIV infekciju konstatē: $CD_4 < 200$ šūnas/mm³, oportūnistiskās un indikatorslimības vai simptomātisku HIV izraisītu trombocitopēniju, tad atbilstoši HIV/AIDS ārstēšanas vadlīnijām sāk ART [32,37].

Ja pacients saņem ART un ārstēšanas periodā viņam tiek konstatētas indikācijas hroniska HBV ārstēšanai, tad taktika ir šāda (skatīt 20.1.2.1. shēmu):

20.1.2.1. shēma



Ja pacients nav saņēmis ART un viņam tiek konstatētas indikācijas hroniska HBV ārstēšanai, tad taktiku skatīt 20.1.1.1. shēmā.

20.2. Pacienti ar HBV un HCV infekciju

Pašlaik pieejamā uz pierādījumiem balstītā informācija par pacientu ar HBV un HCV infekciju ārstēšanu nav pietiekama, lai sniegtu konkrētas rekomendācijas [27,28].

Divos pētījumos, salīdzinot IFN alfa un ribavirīna kombinācijas efektivitāti (noturīgas virusoloģiskas atbildes sasniegšanu) HBV/HCV koinfekcijas un HCV pacientu grupās, nekonstatēja atšķirību. Pacientiem, kuriem pirms terapijas bija nenosakāms HBV DNS, novēroja HBV līmeņa paaugstināšanos un HBV replikācijas reaktivāciju* [16].

Trešajā pētījumā, kurā izmantoja peg IFN un ribavirīna kombināciju, nekonstatēja efektivitātes atšķirības koinfekcijas un HCV monoinfekcijas grupās [29].

20.3. HBV inficēti pacienti, kuri saņem arī imūnsupresīvo terapiju

Lamivudīns standarta devās ir efektīvākais preparāts gan profilaktiski, gan terapijā.

Nieru transplantācijas pacientiem ir augstāks lamivudīna rezistences izveidošanās risks.

Adefovira un entekavira efektivitāte vēl nav pilnībā izpētīta [10, 16].

20.4. Grūtniecība un HBV infekcija

Rekomendē HBsAg skrīningu visām grūtniecēm.

Antivirālo terapiju var turpināt grūtniecības laikā, individuāli novērtējot risku.

Lamivudīna ordinēšana HBsAg pozitīvām grūtniecēm ar lielu vīrusa slodzi (>20 000 IU/ml) var mazināt perinatālās HBV infekcijas transmisijas risku un/vai hepatīta paasinājumu, bet ne visos gadījumos [10,16].

Alternatīva ir terapija ar entekavīru un adefovīru.

Telbivudīns vai tenofovīrs arī uzskatāmi par alternatīviem preparātiem. Šāds iedalījums ir veidots, ņemot vērā teratogenitātes risku. Nesen iegūts pierādījums – HBsAg pozitīvām sievietēm, kuras saņēmušas lamivudīnu pēdējā trimestra laikā, kad bijusi augsta virēmija, intrauterīnas un perinatālas HBV transmisijas risks samazinās vairāk, nekā sievietes aktīvi vakcinējot vai viņām ievadot globulīnu.

Tenofovīrs vai kombinācijā tenofovīrs ar emtricitabīnu vai entekavīru ir nopietni jāapsver.

HBV inficētas sievietes pēc dzemdībām jānovēro, jo iespējama serokonversija un hroniska VHB paasinājums. Terapijas izvēli nosaka ārsts.

20.5. Ieteikumi riska grupas jaundzimušo veselības aprūpei

Par riska grupu uzskata tos jaundzimušos, kas dzimuši hepatīta B virsmas antigēna HBsAg pozitīvām mātēm, vai mātēm, kuras nav pārbaudītas, lai noteiktu HBsAg klātbūtni, viņas izmeklētu, novērotu, kā arī vakcinētu.

* AASLD 2009. gada vadlīnijas

Vakcinējot riska grupas jaundzimušos pret B hepatītu, pēc iespējas ātrāk jāpanāk bērna aizsardzība. Tāpēc izvēlas paātrināto imunizācijas shēmu ar pirmās vakcīnas devas ievadīšanu 12 stundās pēc piedzimšanas, otrās devas ievadīšanu ne ātrāk kā pēc 30 dienām (viena mēneša vecumā) un trešās devas ievadīšanu vēl pēc 30 dienām (divu mēnešu vecumā). Lai nodrošinātu stabilu un ilgstošu aizsardzību, izmantojot paātrinātās imunizācijas shēmu, 12 mēnešu vecumā ievada ceturto vakcīnas devu. Vakcinācijas shēmā atbilstoši vakcinācijas kalendāram iespējams izmantot kombinēto vakcīnu, kas satur HBs antigēnu.

Bērnus, kuri dzimuši hepatīta B antigēna (HBsAg) pozitīvām mātēm*, pārbauda seroloģiski, lai noteiktu HBsAg un anti HBs klātbūtni 1 līdz 2 mēnešu laikā pēc primārās vakcinācijas kursa (trīs devas) pabeigšanas.

20.6. VHB un aknu transplantācija

Aknu transplantācijas nepieciešamība var rasties gan akūta, gan hroniska VHB gadījumā, kā arī izveidojušās cirozes vai hepatokarcinomas dēļ.

Katrs individuāls gadījums apspriežams ārstu konsilijā.

Gatavojot pacientu ārstu konsilijam, ieteicams ievērot kritērijus, kas izklāstīti vadlīnijās „Pacientu atlase aknu transplantācijai un preoperatīvā vadība”, Rīga, 2009. [42].

* Daži speciālisti uzskata, ka šiem bērniem, vienlaicīgi ar vakcinācijas uzsākšanu, jāievada specifiskais pret VHB imūnglobulīns

21. Vēres

1. Bļugers A, Vīksna L. HBV infekcija: atgriešanās pie nepelnīti aizmirstas problēmas. *Latvijas Ārsts* 2005;11:12.-17.lpp.
2. Bļugers A, Vīksna L. HBV infekcija: atgriešanās pie nepelnīti aizmirstas problēmas. *Latvijas Ārsts* 2005;12:10.-16.lpp.
3. Bļugers A, Vīksna L. Vīrushepatīts B: atgriešanās pie nepelnīti aizmirstas problēmas. Rīga, 2006, 5.-51.lpp.
4. Vīksna L. un līdzautori. Infekcijas slimības. Medicīnas apgāds. 2011. 589.lpp.
5. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palù G, Reiss P, Thiebaut R, Weiland O, Yazdanpanah Y, Zeuzem S; ECC Jury. Short statement of the first European Consensus Conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients. *Journal of Hepatology* 2005;42(5):615-624.
6. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42(5):1208-1236.
7. Coppola R, Rizzetto M, Bradley DW. Viral hepatitis handbook. Italia: Sorin Biomedica, 1996:50-51,95-97.
8. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, Groote JD, Gudat F, Denk H, Desmet V, Korb G, MacSween RNM, Phillips MJ, Portmann BG, Poulsen H, Scheuer PJ, Schmid M, Thaler H. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Journal of Hepatology* 1995; 22: 696-699.
9. Keeffe EB, Dietrich DT, Han SB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H, Wright TL. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: An Update. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4: 936-962.
10. Keeffe EB, Dietrich DT, Han SB, Jacobson IM, Martin P, Schiff ER, Tobias H. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States: 2008 Update. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2008;6:1315-1341.
11. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, Kiernan TW, Wollman J. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981; 5:431-435.
12. Kondili LA, Osman H, Mutimer D. The use of lamivudine for patients with acute hepatitis B (a series of cases). *Journal of Viral Hepatitis* 2004;11(5):427-431.
13. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *Journal of Viral Hepatitis* 2004;11(2):97-107.
14. Liu CJ, Chen PJ, Lai MY, Kao JH, Jeng YM, Chen DS. Ribavirin and interferon is effective for hepatitis C virus clearance in hepatitis B and C dually infected patients. *Hepatology* 2003;37(3):568-76.

15. Lok ASF, McMahon BJ. Chronic Hepatitis B (AASLD Practice Guidelines). *Hepatology* 2007; 45(2):507-539.
16. Lok A.S.F., McMahon B.J. Chronic Hepatitis B: Update 2009 (AASLD Practice Guidelines). *Hepatology*, 2009; 50(3): 1-35.
17. Pawlotsky JM. Definition of Drug Resistance in Chronic HBV. HEP DART 2003, Frontiers in Drug Development for Viral Hepatitis. Kauai, Hawaii, December 14-18, 2003.
18. Peters MG. Pocket Reference to Hepatitis B Virus Infection. Current Medicine Group Ltd, London, 2006; 7-58.
19. Saldanha J, Gerlich W, Lelie N, Dawson P, Heermann K, Heath A. An international collaborative study to establish a World Health Organization international standard for hepatitis B virus DNA nucleic acid amplification techniques. *Vox Sanguinis* 2001;80:63-71.
20. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Seminars in Liver Disease* 2005;25(2):143-54.
21. Simpson ND, Simpson PW, Ahmed AM, Nguyen MH, Garcia G, Keeffe EB, Ahmed A. Prophylaxis against chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection with Lamivudine. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2003;37(1):68-71.
22. Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C, Graziadei I, Encke J, Schmidt H, Vogel W, Schneider A, Spengler U, Gerken G, Dalekos GN, Wedemeyer H, Manns MP. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *Journal of Viral Hepatitis* 2006;13(4):256-263.
23. Van Zonneveld M, van Nunen AB, Niesters HG, de Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *Journal of Viral Hepatitis* 2003;10(4):294-297.
24. Yim HJ, Lok AS. Natural history of chronic hepatitis B virus infection: what we knew in 1981 and what we know in 2005. *HEPATOLOGY* 2006; 43(2 Suppl 1):S173-S181.
25. Fattovich G. Natural history and prognosis of hepatitis B. *Semin Liver Dis* 2003;23(1):47-58.
26. Chen ZM, Liu BQ, Boreham J, Wu YP, Chen JS, Peto R. Smoking and liver cancer in China: case-control comparison of 36,000 liver cancer deaths vs 17,000 cirrhosis deaths. *Int J Cancer* 2003;107(1):106-112.
27. Hung CH, Lee CM, Lu SN, et al. Combination therapy with interferon alpha and ribavirin in patients with dual hepatitis B and hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20(5):727-732.
28. Villa E, Grottola A, Buttafoco P, et al. High doses of alpha-interferon are required in chronic hepatitis due to coinfection with hepatitis B virus and hepatitis C virus: long term results of a prospective randomized trial. *AmJ Gastroenterol* 2001;96(10):2973-2977.
29. Liu CJ, Chuang WL, Lee CM, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for the treatment of dual chronic infection with hepatitis B and C viruses. *Gastroenterology* 2009;136(2):496-504, e3.

30. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11(2):97-107.
31. ESMO clinical recommendations. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical Recommendations for diagnosis treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2009; 20 (Supplement 4): 41-45.
32. EACS – European AIDS Clinical Society guidelines – version 5, November 2009.
33. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology* 2009; 50: 227-242.
34. Блюгер А, Виксна Л. Вирусный гепатит С и эволюция принципов его лечения. *Medicinos teorija ir praktika, Литва, Вильнюс, 2003, №35. стр.227-239.*
35. Змушко ЕИ, Белозеров ЕС, Иоанниди ЕА. Вирусный гепатит. Москва, 2002, стр.22-61.
36. Multiferon zāļu apraksts; Apstiprināts ZVA 15167-041209 (www.vza.gov.lv).
37. HIV infekcijas ārstēšanas vadlīnijas. 5.redakcija, Rīga, 2009.
38. V/a SVA Epidemioloģijas biļetens Nr.51 (1078), 2008.gada 10.decembrī „Labas sabiedrības veselības vadlīnijas B hepatīta, C hepatīta un HIV infekcijas profilaksei ārstniecības iestādēs”.
39. Stefan Mauss, Thomas Berg, Jeurgen Rockstroh, Christoph Sarrazin, Heiner Wedemeyer. *Hepatology* 2009. www.HepatologyTexbook.com.
40. Moucari R., Mackiewicz V., Lada O., et all. Early serum HBsAg drop: a strong predictor of sustained virological response to Pegylated interferon alfa- 2a in HBeAg negative patients// *Hepatology* 2009: 49:1151- 1157.
41. <http://www.hbv-heterogeneity.info>
42. Pacientu atlase aknu transplantācijai un preoperatīvā vadība (vadlīnijas), Rīga, 2009, 25 lp.
43. Fontana R.J. Entecavir in decompensated HBV cirrhosis: The future is looking brighter. *Journal of Hepatology*. 2010;52(2): 147-150.
44. Shim J.H., Lee H.C., Kim K.M., Lim Y.-S., Chung Y.-H., Lee Y.S., Suh D.J. Efficacy of entecavir in treatment – naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *Journal of Hepatology*. 2010;52(2): 176-183.
45. Heo N.-Y., Lim Y.-S, Lee H.C., Chung Y.-H., Lee Y.S., Suh D.J. Lamivudine plus adefovir or entecavir for patients with chronic hepatitis B resistant to lamivudine and adefovir. *Journal of Hepatology*. 2010;53(3): 449-445.
46. Abdurakhmanov D.T., Lopatkina T.N., Ignatova T.M., Rozina T.P., Nikulkina Ye.N. New nucleoside analogues and nucleotides in treatment of chronic hepatitis B: actual clinical practice. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2010;4: 12-14.