**Министарство здравља Републике Србије**

**Академија медицинских наука Српског лекарског друштва**

**Републичка стручна комисија за заштиту становништва од заразних болести**

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ**

**„ВОДИЧ ЗА ЛЕЧЕЊЕ И ПРЕВЕНЦИЈУ ВИРУСНИХ ХЕПАТИТИСА“**

**РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА**

**Председник**

***Проф. др Ивана Милошевић,* *инфектолог-гастроенетрохепатолог***

Ванредни члан Медицинске академије наука Српског лекарског друштва

Клиника за инфективне и тропске болести, Универзитетски клинички центар Србије, Београд

**Чланови**

***Прим. Мр. сци. мед др Милоранка Петров Киурски, специјалиста опште медицине***

Лекарска комсија, РФЗО – филијала за вредње банатски округ, Зрењанин

***Прим. мр. сци мед др Виолета Ракић, епидемиолог***

Институт за јавно здравље „Др Милан Јовановић Батут”, Београд

***Проф. др Маја Јовановић, инфектолог***

Клиника за инфектологију, Универзитетски клинички центар Ниш, Ниш

***Доц. др Наташа Николић, инфектолог***

Клиника за инфективне и тропске болести, Универзитетски клинички центар Србије, Београд

***Проф. др Жељко Мијаиловић, инфектолог***

Клиника за инфективне болести, Универзитетски клинички центар Крагујевац, Крагујевац

***Проф. др Томислав Преведен, инфектолог-гастроенетрохепатолог***

Клиника за инфективне болести, Универзитетски клинички центар Војводине, Нови Сад

***Проф. др Маја Ружић, инфектолог-гастроенетрохепатолог***

Клиника за инфективне болести, Универзитетски клинички центар Војводине, Нови Сад

***Доц. др Никола Митровић, инфектолог-гастроенетрохепатолог***

Клиника за инфективне и тропске болести, Универзитетски клинички центар Србије, Београд

**НИВОИ ДОКАЗА И ПРЕПОРУКА КОРИШЋЕНИ У ВОДИЧУ**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Квалитет доказа** | **Коментар** | **Ниво препоруке** |
| Висок | Даља истраживања вероватно неће променити наше поверење у процени ефекта | **A** |
| Умерен | Даља истраживања могу имати утицај на наше поверење у процени ефекта и може да промени саму процену | **Б** |
| Низак | Даља истраживања ће вероватно имати утицај на наше поверење у процену ефекта и постоји могућност да ће променити саму процену. Свака промена процене је неизвесна. | **Ц** |
| **Степен препоруке** | **Коментар** | **Ниво препоруке** |
| Јака препорука | **Треба, требало би, препоручује се.** **Не треба, не би требало, не препоручује се.**Фактори који утичу на снагу препоруке укључују квалитет доказа, претпостављене исходе важне за пацијента и трошкове.  | **1** |
| Слаба препорука | **Може, сме, сугерише се.****Не може, не сме, не сугерише се.**Променљивост у афинитетима и вредностима или више неизвесности. Препоруке се дају са мање сигурности, уз веће трошкове и потрошњу ресурса. | **2** |

**САДРЖАЈ**

**УВОД**

1. **Скрининг вирусних хепатитиса у Примарној здравственој заштити**
2. **Препоруке за тестирање и имунизацију против вирусних хепатитиса**
3. **Хепатитис А вирусна инфекција-лечење и превенција**
4. **Терапија хепатитис Б вирусне инфекције**
5. **Терапија хепатитис Ц вирусне инфекције**
6. **Хепатитис делта (хепатитис Д вирусна инфекција)**
7. **Хепатитис Е вирусна инфекција**
8. **Акутна инсуфицијенција јетре**
9. **Листа скраћеница**

 **УВОД**

Ивана Милошевић

Вирусни хепатитиси представљају озбиљан јавно-здравствени изазов широм света. Без обзира на значајне успехе у превенцији, дијагностици и лечењу, ова група обољења и даље узрокује високу стопу морбидитета и морталитета, те значајан економски и социјални терет по појединце, здравствени систем и друштво у целини. У складу са глобалном стратегијом Светске здравствене организације и националним јавноздравственим приоритетима, израђен је овај **национални водич добре клиничке праксе за превенцију и лечење вирусних хепатитиса**, са циљем да пружи свеобухватан, стручан и практичан оквир за поступање у свим фазама бриге о особама са ризиком од хепатитиса или оболелима од ових стања.

Водич је резултат заједничког рада стручњака из различитих области медицине — опште медицине, епидемиологије и инфектологије. Његова мултидисциплинарност обезбеђује широк приступ проблему вирусних хепатитиса, од примарне превенције и здравствене едукације, преко раног откривања и дијагностике, до терапијског поступања и праћења пацијената. Оваква структура чини водич применљивим како у свакодневној клиничкој пракси, тако и у настави, стручном усавршавању и развоју здравствених политика.

Приликом израде водича, коришћен је приступ медицине засноване на доказима (*evidence-based medicine*), што значи да су све препоруке утемељене на резултатима најквалитетнијих доступних научних истраживања, мета-анализа, систематских прегледа и важећих међународних смерница (укључујући смернице СЗО, EASL, AASLD и других релевантних тела). Истовремено, водич је прилагођен домаћем здравственом систему, епидемиолошкој ситуацији у Србији и расположивим ресурсима, узимајући у обзир локалне социоекономске и организационе околности.

Вирусни хепатитиси, као хетерогена група обољења, обухватају различите етиолошке факторе – вирусе хепатитиса А, Б, Ц, Д и E. Сваки узрочник захтева посебан дијагностички и терапијски приступ, али и пажљиво промишљен систем превентивних мера, зависно од тога да ли се узрочник преноси фекално-оралним или парентералним путем. У том контексту, водич посебну пажњу посвећује ризичним групама (особе које користе дроге, затвореници, пацијенти на хемодијализи, здравствени радници, особе које живе у заједницама са високом преваленцијом вирусног хепатитиса, мигранти и др.), као и специфичностима у превенцији и лечењу у осетљивим групама (труднице, деца, хронични болесници).

Један од основних циљева овог водича јесте унапређење стандардизације у раду здравствених радника свих нивоа здравствене заштите — од примарног до терцијарног. Тиме се обезбеђује доследност у пракси, оптимална искоришћеност ресурса и најбољи могући исходи за пацијенте. Посебно подвлачимо тестирање на примарном нивоу здравствене заштите, које игра кључну улогу у раном откривању хепатитиса, што омогућава благовремено упућивање пацијената на даљу дијагностику и лечење.

Водич је конципиран тако да буде разумљив и доступан свим здравственим радницима, без обзира на ниво њихове стручне специјализације или искуства. Садржи алгоритме, табеле, шеме одлучивања и друге инструменте који олакшавају примену препорука у реалним условима рада.

Такође, посебна вредност овог документа лежи у томе што може послужити као наставно средство у оквиру формалне и неформалне едукације. Његов садржај је погодан за потребе медицинских факултета, стручних курсева, континуиране медицинске едукације и самосталног учења. Уз пораст броја доступних дијагностичких и терапијских опција, као и сталне промене у епидемиолошкој динамици, овакав водич доприноси изградњи знања, сигурности и професионалне компетенције свих актера у здравственом систему.

На крају, треба истаћи да је водич замишљен као „живи документ“, отворен за редовно ажурирање у складу са новим сазнањима, развојем технологија и променама у клиничкој пракси. Његова актуелност и релевантност ће зависити и од повратних информација из праксе, те се охрабрују сви корисници да активно учествују у његовом унапређивању.

Уверени смо да ће овај национални водич допринети квалитетнијој и правовременој нези пацијената, јачању капацитета здравственог система и напретку у контролисању хепатитиса као јавноздравственог изазова у Србији.

Уз завршетак овог водича, аутори осећају велику професионалну и личну сатисфакцију што су, након много месеци посвећеног рада, заједнички успели да обликују документ који ће, верујемо, бити од стварне користи здравственим радницима и пацијентима у Србији.

Нажалост, ова радост је у сенци дубоке туге због губитка наше драге колегинице и сараднице, **прим. мр сци мед.** **др Виолете Ракић**, која нас је, изненада, напустила током процеса настанка овог водича. Њено стручно знање, енергија, етички став и искрена посвећеност пацијентима оставили су дубок траг у раду тима и у срцима свих који су имали привилегију да с њом сарађују. Зато овај водич посвећујемо њој, у знак захвалности, поштовања и сећања.

**Скрининг вирусних хепатитиса у примарној здравственој заштити**

**Др Милоранка Петров Киурски**

**Увод**

Број оболелих и број смртних исхода узрокованих болешћу јетре у свету драматично расте, а међу водећим обољењима су вирусни хепатитиси. [1, 2, 3] Битне чињенице које треба познавати у примарној здравственој заштити су да: а) многи људи са инфекцијом вирусним хепатитисима немају симптоме и нису свесни своје инфекције, а

 могу пренети инфекцију другима; б) хронични хепатитис Б и хронични хепатитис Ц могу довести до озбиљних здравствених проблема, укључујући инсуфицијенцију јетре, цирозу, малигно обољење јетре, па чак и смрт; в) хепатитис А и хепатитис Б се могу спречити вакцином, а хепатитис Ц се може излечити.

Хепатоцелуларни карцином (ХЦЦ) је међу неколико карцинома чија је учесталост у свету у порасту, а у чак 50-80% случајева узрок је хронични вирусни хепатитис Б и/или Ц. [4] Светска здравствена организација (СЗО) је као један од приоритетних задатака, у циљу унапређења јавног здравља, поставила елиминацију вирусних хепатитиса у свету до 2030. године. [5] Значајну улогу у реализацији овог задатка имају изабрани лекари опште медицине у примарној здтравственој заштити (ПЗЗ). Њихов задатак је благовремено постављање сумње на акутне инфекције вирусним хепатитисима, као и активно откривање хроничних инфекција у циљу спречавања развоја прогресије болести и озбиљних компликација.

Тестирање на вирусне хепатитисе у примарној здравственој заштити обавља се у случају сумње на акутни вирусни хепатитис (код постојања карактеристичне клиничке слике и одговарајућих биохемијских анализа), у случају сумње на хронични хепатитис (повишене вредности аспартат аминотрансферазе АСТ, аланин аминотрансферазе АЛТ, гама глутамил транспептидазе γ-ГТ, алкалне фосфатазе АФ, хепатомегалије, стеатозне јетра на ехосонографском прегледу абдомена), као и у посебним индикацијама.

**Тестирање пацијената са сликом акутног хепатитиса**

1. **Сумња на акутни вирусни хепатитис поставља се на основу типичне клиничке слике и одговарајућег профила биохемијских анализа. (А1)**
2. **Свим особама код којих постоји сумња на акутни вирусни хепатитис потребно је урадити анти ХАВ IgM и IgG антитела, HBsAg, анти-HBc IgM aнтитела, анти-ХЦВ антитела, ХЦВ РНК *PCR („polymerase chain reaction“-* реакција ланчане полимеризације*)*, анти-ХЕВ IgM и IgG антитела, ХЕВ РНК *PCR. (*А1)**
3. **Како све поменуте анализе нису доступне на нивоу ПЗЗ, у ПЗЗ је потребно урадити минимум који је могућ, а то је анти ХАВ IgM и IgG антитела, HBsAg, анти-HBc IgM aнтитела, анти-ХЦВ антитела. (Ц1)**

Акутни вирусни хепатитис може проћи асимптоматски, а уколико дође до симптоматске форме болести, најсталнији знак у продромалној фази болести је гађење на храну и губитак апетита, а могу бити присутни и повишена температура, мучнина, повраћање, пролив, нелагодност у трбуху, болови у зглобовима, оспа. [6] Појава јаког бола у трбуху није карактеристика акутног вирусног хепатитиса и сугерише трагање за другим узроком лезије јетре (опструкција?). Након продромалног стадијума, следи иктерични стадијум (жутило коже, беоњача, светла столица, тамна мокраћа), у случају иктеричног облика болести, али треба имати на уму да акутни вирусни хепатитис може имати и аниктеричну форму. [6] Пацијент се у овој фази субјективно боље осећа. Трећи стадијум је фаза реконвалесценције која траје неколико недеља и у току које долази до регресије жутице и других клиничких знакова и симптома болести, уз постепену нормализацију вредности трансаминаза. [6]

Неопходан услов за постављање дијагнозе акутног хепатитиса било које етиологије јесте пораст трансаминаза за најмање 10 пута изнад горње границе референтних вредности.

Код сваке анализе постојања лезије јетре потребно је адекватно тумачење различитих параметара. Објашњења за адекватно тумачење потенцијалног порекла болести јетре дата су на табели 1 и 2.

Табела 1. Евалуација постојања лезије јетре

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Лабораторијски налаз | Основна диференцијално дијагностичка разматрања |
| Хепатоцелуларни ензими | AЛТ, АСТ | Хепатоцелуларна оштећења – вирусни хепатитис, токсични хепатитис, алкохолна болест јетреАЛТ специфична за јетру, АСТ може бити пореклом из мишића, миокарда... |
| Ензими холестазе  | АФ, γ-ГТ | Опструкција жучних канала, примарна билијарна цироза, карцином панкреаса |
| Тестови јетрене екскреторне функције | Билирубин | Хепатоцелуларна оштећења, опструкција, хемолиза у зависности од коњугованог и некоњугованог билирубина (предоминација некоњуговане хипербилирубинемије код хемолизе) |

АСТ- аспартат амино трансфераза; AЛT – аланин амино-трансфераза; AФ – алкална фосфатаза; γ-ГT – гама глутамил-транспептидаза

Табела 2. Однос разлитих ензима у различитим врстама лезије јетре

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Јетрени ензими | Холестаза | Хепатоцелуларно оштећење |
| АСТ, АЛТ |  Н до ↑ |  ↑↑ до ↑↑↑ |
| АФ | ↑↑ до ↑↑↑ | Н до ↑ |
| γ-ГТ |  ↑↑ до ↑↑↑ |  ↑ до ↑↑ |

Н – нормална вредност; ↑ - лако повишена вредност; ↑↑ - умерено повишена вредност;

↑↑↑ - изразито повишена вредност

**Скрининг хроничних хепатитиса**

**Скрининг на хроничне вирусне хепатитисе потребно је спроводити код:**

1. **Особа са факторима ризика за хронични вирусни хепатитис без обзира на резултат хепатограма (А1)**
2. **Асимптоматских особа са повишеним вредностима АСТ, АЛТ, али и γ-ГТ, независно од вредности (А1)**
3. **Особа са повишеним азотним материјама, независно од вредности АСТ и АЛТ. А1**
4. **Особа са ултразвучно верификованом хепатомегалијом или хепатоспленомегалијом и масном, хиперехогеном јетром (А1)**
5. **Особе са новооктивеном фокалном променом у јетри (А1)**
6. **Труднице при првој пренаталној посети (А1)**

Најчешћи су хронични вирусни хепатитис Б и хронични вирусни хепатитис Ц за које је потребно спроводити рутински скрининг. [7-11] Особе у највећем ризику за хронични вирусни хепатитис Б и Ц приказане су на табели 3.

Табела 3. Особе у ризику за хронични вирусни хепатитис [7-9]

|  |  |
| --- | --- |
| Хепатитис Б | Хепатитис Ц |
| - особе рођене у ендемским подручјима- особе које су икада биле интравенски корисници дрога,- хетеросексуалци са великим бројем партнера, хомосексуалци, - кућни контакти и сексуални са ХБВ инфицираним особама, - особе са ХИВ инфекцијом- труднице- клијенти и особље у институцијама за ментално заостале особе, - пацијенти на дијализи - затвореници- здравствени радници \*ризик за пренос ХБВ је за око 100 пута већи него за пренос ХИВ приликом повреде контаминираним оштрим предметом, а око 10 пута већи него за пренос ХЦВ- остали који су професионално експонирани крви- примаоци трансфузија крви, - примаоци трансплантираних органа, - особе са козметичким услугама -процедурама где може доћи до абразије слузокоже, а које се спроводе са не-стерилисаним или неправилно стерилисаним инструментима (трајна шминка, педикир, липолиза…)- особе са тетоважама, пирсинзима | - код особа са интраназалном или парентералном применом опијата, - тетовирање и пирсинг,- интравенски корисници дрога,- особе са ХИВ инфекцијом- особе на дијализи- особе које живе са особама оболелим од хепатитиса Ц, - примаоци трансфузија крви до 1994.г,- примаоци трансплантираних органа и ткива,- труднице, - особе са хемофилијом, - лица у казненопоравним установама, - расељена лица са ратом захваћених подручја бивше Југославије, - мигранти- мушкарци који имају сексуалне односе са мушкарцима,\* ХЦВ преношење породичним контактом и сексуалном активношћу је врло мала, и износи 0–6%\* ХЦВ преношење је код хетеросексуалаца са мултиплим сексуалним партнерима, хомосексуалаца, здравствених радника и породичних контаката лица инфицираних ХЦВ ниско (1-5%)\* Ризик за вертикалну трансмисију ХЦВ износи до 5% |

Скрининг хроничних хепатитиса Б и Ц значајан је због тога што се раним откпивањем ових инфекција може спречити прогресија болести до цирозе и ХЦЦ-а. [12,14] Хронични Ц вирусни хепатитис се данас успешно лечи једноставном, доступном терапијом без значајних нежељених ефеката, са преко 97% излечења. [16] Благовремено откривање хроничног Б хепатитиса омогућава адекватну контролу инфекције, успорава прогресију болести, а могу се открити и особе које су у ризику од реактивације ХБВ инфекције у посебним околностима имуносупресије. Откривање особа са хроничним Б и Ц вирусним хепатитисом има значаја и у превенцији даљег ширења инфекције. Скрининг трудница омогућава њихову идентификацију и збрињавање, што доводи и до смањења ризика од перинаталног преноса.

**Праћење особа са хроничним вирусним хепатитисима**

1. **Осим одређивања серолошких маркера ХБВ и ХЦВ инфекције, код особа са хроничним вирусним хепатитисом потребно је периодично праћење биохемијских анализа и то АСТ, АЛТ (типично је АЛТ већа од АСТ), γ-ГТ, АФ, албумина, протромбинског времена, крвне слике. (А1)**
2. **Код болесника са узнапредовалом фиброзом и цирозом јетре потребно је вршити скрининг ХЦЦ што подразумева ултразвучни преглед абдомена и одређивање алфа фетопротеина (АФП) у крви на 6 месеци. (А1)**

Хронични Б и Ц вирусни хепатитиси могу током свог вишегодишњег/деценијског тока прогредирати до цирозе када постоји ризик за настанак ХЦЦ. Код болесника са хроничним Б вирусним хепатитисом, ризик за настанак ХЦЦ постоји и пре развијене цирозе те је потребно скрининг спроводити и раније. [12,14,15] Код особа са претходним хроничним Ц вирусним хепатитисом, треба имати у виду да ризик за ХЦЦ перзистира и након елиминације вируса уколико је у тренутку када је започета терапија болест била у стадијуму тешке фиброзе и/или цирозе јетре, те скрининг на ХЦЦ треба наставити и након успешног излечења вирусне инфекције. [16]

**Тестирање на хепатитис А**

1. **Тестирање на ХАВ спроводи се у случају постојања клиничке и лабораторијске слике акутног хепатитиса као и код особа које имају другу дефинисану болест јетре, особа које су биле у контакту са особом код које је постављена дијагноза акутног А вирусног хепатитиса као и особе које се припремају за имуносупресивну терапију. (А1)**
2. **Скрининг на хепатитис А се спроводи серолошким тестирањем. (А1)**

Хепатитис А вирусна инфекција представља акутно обољење које не прелази у хронично стање. Појава жутице, као једног од симптома не мора увек да се испољи код свих оболелих, а асимптоматски облици су најчешће заступљени код деце. [6,7⦌ Брзо постављање дијагнозе значајно је како би се благовременим мерама постекспозиционе профилаксе и општим мерама спречило даље ширење заразе. Клиничари требају да пријаве дијагностиковане случајеве. Скрининг на хепатитис А се спроводи серолошким тестирањем. Серолошки маркери који се могу урадити на нивоу ПЗЗ су: *IgM* анти-ХАВ (указује на акутну инфекцији) и *IgG* анти-ХАВ (указује на претходну инфекцију). [6,11,17⦌

Табела 4. Тумачење лабораторијских резултата код хепатитиса А

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Анти*-ХАВ IgG* | Анти-ХАВ *IgM*  | Тумачење налаза |
| Позитиван | Позитиван | Тренутна инфекција, недавна инфекција или недавна вакцинација |
| Позитиван | Није урађено | Претходна инфекција, или скорашња инфекција или претходна вакцинација. (Не може се направити разлика да ли се ради о недавној сероконверзији због актуелне инфекције која је санацији или је у питању претходна инфекција, или претходна вакцинација). |
| Позитиван | Негативан | Претходна инфекција или вакцинација. |
| Негативан | Негативан | Није инфициран, нити вакцинисан. |
| Није урађено или негативан | Позитиван | Тренутна инфекција или лажна позитивност због унакрсне реактивнпости (Корелација са клиничком сликом). |

*IgM* анти-ХАВ – антитела класе *IgM* на хепатитис А вирус; *IgG* анти-ХАВ – антитела класе *IgG* на хепатитис А вирус

Додатни тестови који се користе за доказивање инфекције су молекуларни тестови за детекцију вирусне РНК *(PCR* метода).

**Скрининг хепатитиса Б**

1. ***HBsAg* скрининг треба урадити у општој популацији, посебно код оних у високом ризику и женама у трудноћи или репродуктивном добу. (Б1)**
2. **Понудити тестирање свим групама становништва са повишеном (≥2%) преваленцијом ХБВ, високим ризиком од преношења и/или повећаним ризиком од нежељених исхода од ХБВ инфекције. (Ц1)**
3. **Све труднице треба да се тестирају на *HBsAg* током пренаталног скрининга. (А1)**
4. **Процена особа са ХБВ инфекцијом треба да укључи поновљене процене (серолошки маркери ХБВ инфекције, ниво АЛТ, ХБВ ДНК *PCR*) да би се одредила фаза болести и потреба за антивирусним третманом. (А1)**

Хепатитис Б је озбиљна инфекција јетре узрокована вирусом хепатитиса Б (ХБВ), а ако траје више од шест месеци прелази у хронични хепатитис Б са ризиком за развој цирозе јетре и ХЦЦ. [12,13] *HBsAg* скрининг треба урадити у општој популацији, посебно код оних у високом ризику (табела 3) и женама у трудноћи или репродуктивном добу. [7-9] Труднице треба тестирати на хепатитис Б приликом прве пренаталне посете. [7-9] Препорука СЗО је да се свака одрасла особа старија од 18 година барем једном у животу тестира на *HBsAg*. [5,7]

Значај појединих маркера хепатитис Б вирусне инфекције приказан је на табели 5, а збирно тумачење добијених резултата серолошких маркера ХБВ инфекције на табели 6.

Табела 5. Значење позитивних различитих серолошких тестова у скринингу хепатитиса Б [18]

|  |  |
| --- | --- |
| Серолошки маркери | Тумачење позитивног налаза |
| *HBs Ag* | Особа је инфицирана хепатитисом, али не указује да ли се ради о хроничној или акутној инфекцији |
| Анти*-HBs* | Особа је заштићена од хепатитиса Б. Заштита може бити резултат вакцинације, или имунитета након успешног опоравка од претходне инфекције  |
| *HBe Ag* | Присуство HBeAg и одсуство анти-*HBe* антитела обично указује на активну репликацију ХБВ и високу инфективност  |
| Анти*-HBe* | У случају акутног Б хепатитиса сероконверзија *HBeAg* /anti-*HBe* антитела претходи сероконверзији *HBsAg/*анти*-HBs* антитела. Анти*-HBe* антитела се јављају и у тоу хроничног Б хепатитиса, у фазама HBeAg негативне инфекције/хепатитиса  |
| Анти*-HBc IgG* | Особа је била изложена хепатитису Б у неком тренутку у своме животу. Ово антитело не пруже никакву заштиту од вируса хепатитиса Б као што је то случај код анти *HBs* антитела. |
| *IgM* анти*-HBc* | Особа има акутну *HBV* инфекцију или реактивацију хроничног Б хепатитиса |

*HBsAg*- површински антиген вируса хепатитиса Б; анти *– HBsAg* – површинска антитела на хепатитиса Б; анти*-HBc* – антитело на језгро хепатитиса Б; *IgM* анти*-HBc* – маркер акутне вирусне хепатитиса Б инфекције; *HBeAg* је маркерХБВ репликације и инфективности

Табела 6. Тумачење резултата серолошких маркера за хепатитис Б вирусну инфекцију

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Комбинације серолошких маркера | Резултати теста | Тумачење налаза |
| HBsAgанти-HBc антителаанти-HBs антитела | **-****-****-** | Особа није била у контакту са вирусом. Уколико су присутни фактори ризика препоручити вакцинацију |
| HBsAgанти-HBc антителаанти-HBs антитела | **-****+****+** | Постоји имунитет након излечења од инфекције |
| HBsAgанти-HBc антителаанти-HBs антитела | **-****-****+** | Постоји имунитет након спроведене вакцинације |
| HBsAgанти-HBc антителаIgM анти-HBcanti-HBs антитела | **+****+****+****-** | Присутна је акутна инфекција. Упутити пацијента инфектологу. |
| HBsAganti-HBc антителаIgM anti-HBcанти-HBs антитела | **+****+****-****-** | Присутна је хронична инфекција. Упутити пацијента инфектологу. |
| HBsAgанти-HBc антителаанти-HBs антитела | **-****+****-** | Постоји могућност да је:- стање након излечења од инфекције- лажно позитиван анти*-HBc*- присутна хронична ХБВ инфекција слабог интензитета (окултна инфекција)- акутна инфекција у санацији |

Након преболелог акутног хепатитиса Б у крви доживотно остају анти*-HBc* и анти*-HBs* антитела, а понекад и анти*-HBe*. Како акутна инфекција може трајати током периода од 6 месеци потребно је периодично тестирање крви током периода од 6 месеци како би се пратио опоравак.

**Скрининг хепатитис Ц вирусне инфекције [5,11,16]**

1. **Једнократно, рутинско тестирање на ХЦВ се препоручује за све особе старије од 18 година. (Б1)**
2. **Једнократно тестирање на ХЦВ за све особе млађе од 18 година са активностима, изложеностима или условима или околностима повезаним са повећаним ризиком од ХЦВ инфекције. (Б1)**
3. **Пренатално тестирање на ХЦВ као део рутинске пренаталне заштите препоручује се приликом сваке трудноће. (Б1)**
4. **Периодично поновљено тестирање на ХЦВ треба понудити свим особама са активностима, изложеностима, условима или околностима повезаним са повећаним ризиком од изложености ХЦВ. (Ц2)**
5. **Годишње тестирање на ХЦВ се препоручује за све особе које инјектирају дрогу и за мушкарце заражене ХЦВ-ом који имају незаштићени секс са мушкарцима. (Ц2)**
6. **Тестирање на анти-ХЦВ антитела препоручује се за почетно тестирање на ХЦВ. (А1)**
7. **Код особа са позитивним анти-ХЦВ антителима може се радити о садашњој или прошлој инфекцији. За постављање дијагнозе актуелне инфекције потребно је урадити ХЦВ РНК *PCR.* (А1)**
8. **Међу особама са негативним тестом на анти-ХЦВ антитела које су биле изложене ХЦВ-у у претходних 6 месеци, препоручује се ХЦВ РНК *PCR* или накнадно тестирање анти-ХЦВ антитела 6 месеци или дуже након излагања. ХЦВ РНК *PCR* тестирање се такође може размотрити за имунокомпромитоване особе. (Ц1)**
9. **Међу особама са ризиком од реинфекције након претходног спонтаног уклањања вируса или клиренса постигнутим лечењем, препоручује се тестирање ХЦВ РНК *PCR* јер се очекује позитиван тест на анти-ХЦВ антитела. (Ц1)**
10. **Код особа са негативним анти-ХЦВ антителима, а код сумње на акутну инфекцију, потребно је урадити и ХЦВ РНК *PCR* с обзиром на то да антитела могу бити негативна у периоду „прозора“, тј. пре сероконверзије. (А1)**

**Препоруке и поступак за пријављивање дијагностикованих вирусних хепатитиса**

Према Правилнику о пријављивању заразних болести и посебних здравствених питања *("Sl. glasnik RS"*, br. 44/2017 i 58/2018) у складу са Законом о заштити становништва од заразних болести, појединачном пријавом обавезно је пријављивање обољења, односно смрти од вирусног хепатитиса Б и вирусног хепатитиса Ц, носилаштва антигена вирусног хепатитиса Б, присуства антитела на вирусни хепатитис Ц. [19,20] Обавезно пријављивање на прописаном обрасцу врше здравствене установе и друга правна лица која могу обављати здравствену делатност у складу са Законом, а на основу пријаве коју попуњава доктор медицине који утврди ове случајеве. Најчешће је компетенција и обавеза изабраних лекара опште медицине.

Појединачна пријава којом се пријављује обољење, односно смрт од вирусног хепатитиса Б и вирусног хепатитиса Ц подноси се на Обрасцу 4.

Појединачна пријава којом се пријављује носилаштво антигена вирусног хепатитиса Б

(*HBsAg - Z 22.5*), односно присуство антитела на вирусни хепатитис Ц (анти-ХЦВ *- Z 22.9*); подноси се на Обрасцу 8.

Како је, у циљу постављања дијагнозе хепатитиса, неопходно предузети и лабораторијско испитивање, пријава заразне болести подноси се у року од 24 часа од добијања коначних лабораторијских налаза. Попуњене пријаве достављају се надлежном Заводу, односно Институту за јавно здравље на територији на којој је утврђено обољење, односно смрт од заразне болести. Копије појединачних пријава обољења и смрти од, вирусних хепатитиса Б и Ц у писменом или електронском облику достављају се Заводу.

**Литература**

1. Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, Moore KL, Doshani M, Kamili S, et al. Prevention of hepatitis A virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020. MMWR Recomm Rep. 2020;69(5):1–38.<https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/pdfs/rr6905a1-H.pdf>

2. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis A. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2021. Stockholm: ECDC; 2022., <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/hepatitis-annual-epidemiological-report-2022>

3. U.S. Department of Health and Human Services. 2020. *Viral Hepatitis National Strategic Plan for the United States: A Roadmap to Elimination (2021–2025)*. Washington, DC. Dostupno na:

<https://www.hhs.gov/sites/default/files/Viral-Hepatitis-National-Strategic-Plan-2021-2025.pdf>

4*.* Dilberović A et al. Detection of voluntary blood donor with previous hepatitis B infection – Med Jad 2024;54(1):47-52, <https://hrcak.srce.hr/file/456210>

5. World Health Organization. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022–2030. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2022. <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/full-final-who-ghss-hiv-vh-sti_1-june2022.pdf?sfvrsn=7c074b36_1>

6. Kumar S. Overview of acute viral hepatitis. MSD Manual. Available at: [https://www.msdmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/hepatitis/overview-of-acute-viral-hepatitis.](https://www.msdmanuals.com/professional/hepatic-and-biliary-disorders/hepatitis/overview-of-acute-viral-hepatitis.%20%20)

Accessed on April 7, 2025.

7. Erin E. Conners, Lakshmi Panagiotakopoulos, Megan G. Hofmeister, Philip R. Spradling, Liesl M. Hagan, Aaron M. Harris, Jessica S. Rogers-Brown, Carolyn Wester, Noele P. Nelson,

Screening and Testing for Hepatitis B Virus Infection: CDC Recommendations — United States, 2023 Recommendations and Reports / March 10, 2023 / 72(1);1–2 <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/rr/rr7201a1.htm?s_cid=rr7201a1_w>

8. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; The ABCs of Hepatitis; [updated 2020; cited 2024 Nov 29]; [about 3 screens]. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/resources/professionals/pdfs/abctable.pdf>

9. ARUP Consult [Internet]. Salt Lake City: ARUP Laboratories; c2024. Viral Hepatitis Screening and Diagnosis Algorithm; [cited 2024 Nov 29]; [about 4 screens]. Available from: <https://arupconsult.com/algorithm/viral-hepatitis-screening-and-diagnosis-algorithm>

10. WHO Guidelines on hepatitis B and C testing, 16 February 2017, Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

<https://www.who.int/publications/i/item/9789241549981>

11. WHO Global hepatitis report, 2018 <https://www.who>. int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c

12. Hong You, Fusheng Wang, Taisheng Li, et al, Guidelines for the Prevention and Treatment of Chronic Hepatitis B (version 2022), Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association; Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association, Journal of Clinical and Translational Hepatology 2023;11(6):1425-1442, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37719965/>

13. Sarah Schillie, Claudia Vellozzi, Arthur Reingold, Aaron Harris, Penina Haber, John W. Ward, Noele P. Nelson, Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, Recommendations and Reports / January 12, 2018 / 67(1);1–31, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939980/>

14. Thad Wilkins, Richard Sams, and Mary Carpenter, Hepatitis B: Screening, Prevention, Diagnosis, and Treatment, Am Fam Physician. 2019;99(5):314-323<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30811163/>

15. Terrault, Norah A, Anna S. F, McMahon, Brian J, Chang, Kyong‐Mi, Hwang, Jessica P.Jonas, Maureen M, Brown, Robert S. J Bzowej, Natalie H, Wong, John B, Practice Guideline Chronic Hepatitis B, Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance, *Clinical Liver Disease*[12(1):p 33-34, July 2018.](https://journals.lww.com/cld/toc/2018/07000)  [updated February 2018]<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29405329/>

16. Debika Bhattacharya, Andrew Aronsohn, Jennifer Price, and Vincent Lo, Hepatitis C Guidance 2023 Update: American Association for the Study of Liver Diseases– Infectious Diseases Society of America Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection Diseases Society of America HCV Guidance Panela, Downloaded from <https://academic.oup.com/cid/advance-article/doi/10.1093/cid/ciad319/7179952>by guest on 01 February 2025

17. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; Hepatitis A Basics; 2024 Jan 25 [cited 2024 Nov 29]; [about 4 screens]. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis-a/about/index.html>

18. Maroun M. Sfeir, Mary Snayd, Serologic Testing for Hepatitis B, JAMA Diagnostic Test Interpretation, November 19, 2021, JAMA. 2021;326(23):2423-2424. doi:10.1001/jama.2021.19803, <https://jamanetwork.com/journals/jama/issue/326/23>

19. Правилник о пријављивању заразних болестии посебних здравствених питања ("Sl. glasnik RS", br. 44/2017 i 58/2018), <https://www.paragraf.rs/propisi/pravilnik-o-prijavljivanju-zaraznih-bolesti-posebnih-zdravstvenih-pitanja.html>

20. Zakon o zaštiti stanovništva od hzaraznih bolesti ("Sl. glasnik RS", br*.* 15/2016, 68/2020 i 136/2020), <https://www.paragraf.rs/propisi/zakon_o_zastiti_stanovnistva_od_zaraznih_bolesti.html>

**Препоруке за тестирање и имунизацију против вирусних хепатитиса**

**Виолета Ракић**

**Тестирање на хепатитис А**

**1. Особе у повећаном ризику од хепатитис А вирусне (ХАВ) инфекције би требало да се тестирају на анти-ХАВ укупна или анти-ХАВ *IgG* антитела (Б1).**

**2. Особе са хроничним болестима јетре и ХИВ инфекцијом би требало да се тестирају на анти-ХАВ укупна или анти-ХАВ *IgG* антитела (А1).**

Поједине особе су у повећаном ризику од ХАВ инфекције и оне би требало да се тестирају на присуство укупних или *IgG* антитела на ХАВ. Ове особе су: мушкарци који имају секс са мушкарцима (МСМ), особе које злоупотребљавају наркотике, здравствени радници и радници у социјалним установама, психијатријски болесници и путници у ендемска подручја. Такође, особе са неком од хроничних болести јетре и особе са ХИВ инфекцијом су у повећаном ризику од тешких облика акутног хепатитиса А и оне би требало да се тестирају на присуство укупних или *IgG* антитела на ХАВ. Циљ тестирања је спровођење вакцинације уколико претходно нису прележали ХАВ инфекцију, тј. уколико је негативан резултат тестирања на анти-ХАВ укупна или *IgG* антитела [1].

**Тестирање на хепатитисе Б и Ц**

**1. Дијагноза хепатитис Б и хепатитис Ц инфекције успоставља се помоћу три теста: имуноензимски, брзи (имунохроматрографски) и молекуларни тестови (А1).** Наведени тестови користе се за потврду акутне или хроничне инфекције и у праћењу терапијског одговора на антивирусне лекове.

**2. Тестирањима на *HBsAg* и анти-ХЦВ антитела подлежу особе које потенцијално могу пренети ове болести или су у повећаном ризику за њихово добијање (А1).**

Ове особе су:

1. добровољни даваоци крви, ћелија, ткива, органа или делова органа који се пресађују;
2. труднице;
3. пацијенти на хемодијализи;
4. лица која су била или се сумња да су била акцидентално изложена;
5. одојчад или деца која су током трудноће, рађања или по рођењу била изложена вирусној хепатитис Б инфекцији;
6. лица смештена у социјалне установе, лица смештена у ђачке и студенске домове;
7. жене које су на програмима инсеминације или вештачке оплодње и
8. здравствени радници који су експонирани вирусима.

**3. Тестирањем би требало обухватити и друге особе које су у повећаном ризику (Б1).**

То су следеће особе:

1. жртаве сексуалног напада или злостављања;
2. лица са дијагностикованом активном туберкулозом;
3. лица са клинички манифестним знацима или симптомима који указују на ослабљен имунолошки систем;
4. лица која су била потенцијално, ненасилно изложена инфекцији која се преноси парентералним или сексуалним путем;
5. мигранти и
6. особе на издржавању кривичних санкција [2,3].

Поред наведених категорија за тестирање, пожељно је да се тестирање обавља и по препорукама Светске здравствене организације (СЗО) која наглашава да би све особе најмање једном у току живота требало да се подвргну тестирању на хепатитис Б и Ц ради утврђивања вирусолошког статуса. У свим окружењима одраслима и адолесцентима са повећаним ризиком од ХБВ или ХЦВ и анамнези о изложености здравственој заштити треба понудити серолошко тестирање на *HBsAg* и анти-ХЦВ. Такође, треба тестирати и особе изложене вирусима ван система здравствене заштите, код којих је присутан ризик од преношења вируса инвазивним процедурама преко контаминиране опреме (на пример, небезбедно тетовирање, пирсинг, обрезивање или друге небезбедне културне праксе као што је скарификација) [4]. Сем наведеног теститање треба понудити и:

1. МСМ особама;
2. сексуалним радницима;
3. особама које ињектирају дрогу;
4. транс и родно различитим особама;
5. особама у затвору;
6. особама које живе са ХИВ-ом;
7. особама који живе са туберкулозом и
8. особама са другим сексуално преносивим болестима.

**Тестирање на хепатитис Д**

**1. Све особе са хроничним хепатитисом Б би требало бар једном у животу да се тестирају на анти-ХДВ антитела (А1).**

Уколико ове особе имају континуирани инокулациони ризик, саветује се понављање тестирања. У случају позитивног резултата потребно је одредити и остале микробилошке маркере ХДВ у серуму (анти-ХДВ *IgM*, ХДВ Аг, ХДВ РНК *PCR*) и на основу њих правилно класификовати болест и потребу за евентуалним антивирусним лечењем [5].

**Активна имунизација против хепатитиса А**

**1. Особе које су у ризику од тешког облика акутног хепатитиса А би требало да се вакцинишу против ХАВ. Такође, особе са повећаним ризиком за стицање ХАВ би било пожељно да се вакцинишу (Б1).**

У нашој земљи, за разлику од неких других земаља Европе и Америке, не спроводи се систематска вакцинација против ХАВ. С обзиром на то, саветује се вакцинација особа са повећаним ризиком од добијања инфекције, а нарочито вакцинација особа код којих се може очекивати тежак облик акутног хепатитиса А (особе са хроничним болестима јетре, особе са ХИВ инфекцијом) [6]. У употреби су две врсте вакцина и то: (1) монокомпонентна која се примењује у 2 дозе са размаком од најмање 6 месеци; (2) комбинована, двокомпонентна, која поред ХАВ штити и од ХБВ, примењује се у 3 дозе. Обе вакцине су инактивисане и садрже алуминијум као адјуванс.

**Имунизација против хепатитиса Б**

Активна имунизација против хепатитиса Б спроводи се вакцином против хепатитиса Б (у даљем тексту ХБ) произведеном методом генетског инжењеринга. Пасивна имунизација против хепатитиса Б спроводи се применом хуманог хепатитис Б имуноглобулина (ХБИг) интрамускуларном применом [7].

**1. Активна имунизација против хепатитиса Б у Србији спроводи се систематски код све деце (А1)**.

Спроводи се код следеће деце:

1. новорођенчади и одојчади,
2. деце која похађају 6. разред основне школе, а која до тада нису вакцинисана, као и након тога код свих неимунизованих и непотпуно имунизованих лица до навршених 18 година живота.

Активна имунизација спроводи се давањем три дозе вакцине (примарна серија) која се даје као појединачна вакцина.

Прва доза вакцине се даје у породилишту у року од 24 сата по рођењу, а за новорођенчад рођену ван породилишта у територијално надлежној здравственој установи што пре по рођењу. Друга доза вакцине даје се у размаку не краћем од месец дана, а трећа у размаку не краћем од шест месеци након прве дозе.

**2. Активна имунизација против хепатитиса Б спроводи се преекспозиционо код свих лица која су потенцијално изложена инфекцији (А1).**Активна имунизација против хепатитиса Б преекспозиционоспроводи се код:
1. полних партнера *HBsAg* позитивних лица,

2. кућних контаката *HBsAg* позитивних лица,

3. интравенских наркомана,

4. лица у установама за извршење кривичних санкција,

5. штићеника установа за ометене у развоју.

6. лица запослених у здравственим установама.

Активна преекспозициона имунизација спроводи се са три дозе вакцине (*Euvax B*) по шеми: 0, 1, 6 месеци од утврђивања индикације.

3. **Активна и пасивна имунизација против хепатитиса Б постекспозиционо спроводи се код свих особа које су биле изложене инфекцији (А1).**

Постекспозицина профилакса спроводи се код:

1. новорођенчади *HBsAg* позитивних мајки,
2. лица која су имала акцидент са инфективним материјалом,
3. трудница са оштећењем јетре, ако су биле експониране инфекцији.

Активна имунизација спроводи се са четири дозе вакцине по шеми 0, 1, 2, 12 месеци.
Неимунизована и непотпуно имунизована лица обавезно се заштићују и интрамускуларним давањем ХБИг, одмах по рођењу, односно одмах по акциденту, у складу са сажетком карактеристика лека. ХБИг се даје истовремено са првом дозом вакцине, у наспрамни екстремитет.

**4. Активна имунизација против хепатитиса Б се такође саветује и за лица у посебном ризику (А1).**

**Ове особе су:**

1. лица на хемодијализи;
2. инсулин зависни болесници од шећерне болести;
3. оболели од хемофилије и других болести које захтевају примену деривата крви;
4. особе са хроничним обољењима јетре и бубрега;
5. у случају индикације за пресађивање јетре и бубрега;
6. ХИВ позитивна лица;
7. ХЦВ позитивна лица;
8. лица са мултиплом склерозом која започињу процедуру лечења одређеним леком, по мишљењу специјалисте неуролога.

Вакцина против хепатитисаБ је рекомбинантна вакцина. Сматра се да вакцинација обезбеђује заштитни ниво антитела (>10 IU/mL) код 95% вакцинисане деце и 90% одраслих. Код особа које не одговоре на примарну вакцинацију, саветује се комплетна ревакцинација са три дозе. Уколико особа не створи заштитни ниво антитела ни након 6 доза вакцине, не саветује се поновна вакцинација.

Приликом вакцинације имуносупримираних пацијената и особа на програму хроничне хемодијализе саветује се вакцинација применом двоструке дозе вакцине (40 μg) због слабије имуногености вакцине у овим популацијама као и потребе за вишим нивоом заштитних антитела.

Провера нивоа заштитних антитела код особа које су једном постигле адекватан титар се не препоручује осим у специјалним популацијама (имуносупримирани, дијализно-зависни болесници) код којих је потребно одржавати одговарајућ ниво антитела и њима се саветује примена тзв. „бустер“ дозе вакцине или ревакцинација у случају пада нивоа антитела испод жељеног опсега. Имунокомпетентним особама са нивоом антитела < 10 IU/mL не саветује се рутинска примена „бустер“ дозе.

**Пријављивње вирусних хепатитиса**

На основу Закона о заштити становништва од заразних болести [8] и Правилника о пријављивању заразних болести [9] пријављују се и достављају попуњене пријаве надлежном заводу, односно институту за јавно здравље на територији на којој је утврђено, следећи случајеви:

1. обољевање или смрт од акутног вирусног хепатитиса А, акутног вирусног хепатитиса Б и акутног вирусног хепатитиса Ц;

2. обољевање или смрт од хроничног вирусног хепатитиса Б и хроничног вирусног хепатитиса Ц;

3. носилаштво антигена вирусног хепатитиса Б (*HBsAg*) и присуство антитела на вирусни хепатитис Ц.

**Литература**

1. Pische S, Wedemeyer H. In: Hepatology – A Clinical Textbook. 11th ed. Editors: Wedemeyer H, Berg T, Mauss S, Keitel V, Rockstroh J, Sarrazin C. Flying Publisher; 2024. 30-38.

2. Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima ("Sl. glasnik RS", br. 88/2017, 11/2018, 14/2018, 45/2018, 48/2018, 58/2018, 104/2018, 6/2021, 52/2021 i 66/2022)

3. Pravilnik o obaveznim zdravstvenim pregledima određenih kategorija zaposlenih lica u objektima pod sanitarnim nadzorom, obaveznim i preporučenim zdravstvenim pregledima kojima podležu određene kategorije stanovništva ("Sl. glasnik RS", br. 3/2017)

4. Priorities in planning person-centred hepatitis B and C testing services Geneva: World Health Organization; 2024. Dostupno na: (<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/379688/9789240104082-eng.pdf?sequence=1>)

5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. J Hepatol. 2023;79(2):433-460.

6. Hepatitis A Vaccine Administration. Centers for Disease Control and Prevention; 2025. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/hepatitis-a/hcp/vaccine-administration/index.html>

7. Global hepatitis report 2024: action for access in low-and middle-income countries. Geneva: World Health Organization; 2024. Dostupno na: (<https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672> , accessed 12 October 2024).

8. Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti ("Sl. glasnik RS", br. 15/2016, 68/2020 i 136/2020).

9. Pravilnik o prijavljivanju zaraznih bolesti i posebnih zdravstvenih pitanja ("Sl. glasnik RS", br. 44/2017 i 58/2018)

**Хепатитис А вирусна инфекција - лечење и превенција**

**Маја Јовановић, Ивана Милошевић**

**Увод**

Вирус хепатитиса А (ХАВ) се преноси фекално-оралним путем и водећи је узрочник акутног вирусног хепатитиса. ХАВ инфекција jе распрострањена широм света, нарочито у срединама са неразвијеним хигијенским навикама. Глобално, процењује се да се сваке године јавља око 1,4 милиона случајева [1]. Хепатитис А се може јавити спорадично или у облику епидемије [2]. Најважнији извор ХАВ инфекције је болестан човек. Пренос се најчешће остварује у директном контакту са оболелом особом, а веће епидемије су последица контаминације хране или воде. Вертикална трансмисија до сада није доказана, а није забрањено ни дојење уколико је мајка оболела од акутног А хепатитиса. У ширењу хепатитиса А главни извор инфекције јесу деца у предшколским и школским установама, али је болест честа и код хомосексуалаца и особа које злоупотребљавају психоактивне супстанце [3].

ХАВ инфекција је обично самоограничавајућа болест која не даје хроницитет. Инкубација траје између 15 и 50 дана, најчешће око 30 дана. Типични симптоми и знаци почињу наглом појавом мучнине, повраћања, анорексије, грознице, малаксалости и болова у стомаку. Жутица се јавља у више од 70% случајева. Опоравак од акутног хепатитиса А је углавном потпун. Фулмимантни хепатитис се ретко појављује (0.01–0.1%). [4,5]. Болест је тежа код старијих особа, а у посебном ризику од настанка тешке форме болести и развоја фулминантног хепатитиса су особе код којих постоји друга, хронична болест јетре јер може доћи до настанка акутног попуштања јетрине функције на терену хроничне болести („*acute on chronic liver failure“* *ACLF*-АЦЛФ).

Акутна ХАВ инфекција у трудноћи повезана је са већим ризиком за превремени порођај и гестацијске компликације. [6] Екстрахепатичке манифестације јављају се код 10-15% оболелих и укључују оспу, артралгије, леукоцитокалстични васкулитис, артритис, гломерулонефритис, криоглобулинемију, оптички неуритис, трансверзални мијелитис, токсичну епидермалну некролизу, апластичну анемију итд. [7]

Посебни облици акутног хепатитиса А су и холестатска и релапсна форма болести.

Холестатска форма јавља се код око 5% оболелих и карактерише се пролонгираном жутицом и симптомима холестазе, укључујући свраб и ахоличну столицу. И овај облик болести се завршава потпуним опоравком. [8]

Протраховану форму болести са фазама релапса може имати око 10% особа са акутним А вирусним хепатитисом, при чему се епизоде релапса јављају до 6 месеци, клинички се разрешавају за око 3 недеље, док лабораторијски знаци могу да се одржавају и до 12 месеци. Симптоми су обично мање изражени него у иницијалној епизоди. Могућа је појава екстрахепатичких манифестација током релапса, а у случају релапса треба размотрити и могућност настанка аутоимуног хепатитиса тригерованог акутним А хепатитисом. [8]

Инфекција даје доживотни имунитет и може се спречити вакцинацијом [1].

**Лечење хепатитиса А**

1. **Не постоји каузална терапија за лечење акутне ХАВ инфекције (Ц1)**
2. **Лечење оболелих се састоји од дијететског, постељног режима и потпорне терапије. Алкохол треба избегавати јер повећава оштећење јетре (Ц1).**
3. **Може се размотрити примена кортикостероида код продужене холестатске форме болести (Ц2)**

Не постоји каузална терапија акутног хепатитиса А. Мировање током једне до четири недеље и хигијенско-дијететске мере су традиционални поступци код пацијената са ХАВ инфекцијом. Код пацијената са израженом мучнином и повраћањем, недовољан перорални унос надокнађује се инфузијама 10% глукозе (500–1000ml на 24h).

У најтежим клиничким облицима (фулминантни хепатитис) користе се и додатне мере. Неопходно је избегавати конзумирање алкохола и опрез код употребе лекова [9].

У случају тешке и пролонгиране холестазе може се размотрити примена кортикостероида (нпр. преднизон 40mg дневно, уз постепено смањивање дозе када се вредност билирубина преполови, током 2–6 недеља), јер може довести до бржег смањења иктеруса, губитка свраба и побољшања апетита. Код болесника са пролонгираном холестазом оправдано је давање и витамина К парентералним путем. [10,11]

**Превенција хепатитиса А**

1. **Прање руку сапуном и водом након коришћења купатила, пре припремања и конзумирања хране. За чишћење контаминираних површина у кући болесника препоручује се употреба разблаженог кућног избељивача (А1).**
2. **Вакцинација у нашој земљи није обавезна, а саветује се за сву децу узраста 12-23 месеца, као и накнадна вакцинација за децу и адолесценте од 2 до 18 година који претходно нису вакцинисани и одраслим особама у повећаном ризику од обољевања (Ц1).**
3. **Постекспозициона профилакса се препоручује члановима породице или блиским контактима болесника са ХАВ инфекцијом унутар две недеље, активном, пасивном или комбинованом заштитом (Ц1).**

Најважнија профилакса ХАВ инфекције су добре хигијенске навике. Прање руку сапуном и водом спречава контактно ширење инфекције. Пасивна и активна имунизација су даље могућности за прекидање епидемијског ланца у ширењу заразе. Вакцинацијом се постиже активна заштита. Постоје инактивисане, атенуиране и рекомбинантне вакцине. Преекспозициона профилакса обезбеђује дуготрајну заштуту и до 20 година. [12]

У нашој земљи вакцинација није обавезна према календару вакцинације. Вакцинација се саветује деци узраста 12-23 месеца, као и накнадна вакцинација за децу и адолесценте од 2 до 18 година који претходно нису вакцинисани, особама са високим ризиком од добијања и преношења ХАВ, као и особама у повећаном ризику за развој тешке форме болести (особе са постојећом хроничном болешћу јетре, имуносупримирани) [1,13-17]. Особе у повећаном ризику од заражавања вирусом хепатитиса А су:

* путници у земље са високом или умереном преваленцијом ХАВ-а
* лабораторијски радници
* мушкараци који имају сексуалне односа са мушкарцима
* интравенски наркомани
* особе са хроничним болестима јетре
* особе које ће бити у блиском контакту са путницима који долазе из земаља са високом или умереном преваленцијом ХАВ-а током првих 60 дана од доласка
* бескућници

Постекспозициону профилаксу потребно је спровести серонегативним особама које су биле у блиском контакту (чланови домаћинства, сексуални партнери, дечији колективи, колективни смештај) са оболелим од акутног А хепатитиса у последње 2 недеље и то:

* За здраве невакцинисане особе старије од годину дана саветује се примена прве дозе вакцине што пре након контакта, а другу дозу потребно је применити након 6 месеци од прве, како би се обезбедила дуготрајна профилакса. [16,17]
* Пацијентима који су у већем ризику, нарочито имуносупримиранима, старијима од 40 година и особама са преегзистентном болешћу јетре саветује се да, осим вакцине, приме и стандардне имуноглобулине што пре након експозиције. [16,17]
* Деца млађа од годину дана као и особе код којих је контраиндикована примена вакцине треба да добију само стандардне хумане имуноглобулине. Стандардни имуноглобулини спречавају настанак болести или, ако до ње дође, смањују ризик за настанак тешке форме. [16,17]
* Нема јасних препорука да давање вакцине након више од 14 дана од контакта има значаја, али постоје слаби докази да вакцина дата након више од 2 недеље може ублажити симптоме болести, уколико се јаве. Такође, у ситуацијама где је оболело више од једног члана домаћинства/колектива, саветује се вакцинација и након 2 недеље од контакта са индексним случајем како би се спречило настајање терцијерно оболелих. [16]

**Литература**

1. World Health Organization. Global Alert and Response (GAR): Hepatitis A. http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/whocdscsredc2007/en/index4.html#estimated (Accessed on March 13, 2023).
2. Cuthbert JA. Hepatitis A: old and new. Clin Microbiol Rev 2001; 14:38.
3. Klevens RM, Miller JT, Iqbal K, et al. The evolving epidemiology of hepatitis a in the United States: incidence and molecular epidemiology from population-based surveillance, 2005-2007. Arch Intern Med 2010; 170:1811.
4. Fleischer B, Fleischer S, Maier K, et al. Clonal analysis of infiltrating T lymphocytes in liver tissue in viral hepatitis A. Immunology 1990; 69:14.
5. Baba M, Hasegawa H, Nakayabu M, et al. Cytolytic activity of natural killer cells and lymphokine activated killer cells against hepatitis A virus infected fibroblasts. J Clin Lab Immunol 1993; 40:47.
6. Elinav E, Ben-Dov IZ, Shapira Y, Daudi N, Adler R, Shouval D, Ackerman Z. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor. Gastroenterology 2006;130(4):1129-34.
7. Terrault NA, Levy MT, Cheung KW, Jourdain G. Viral hepatitis and pregnancy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2021;18(2):117-130.
8. Girish V, Grant LM, John S. Hepatitis A. [Updated 2024 Oct 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459290/
9. Lemon SM. Type A viral hepatitis. New developments in an old disease. N Engl J Med 1985; 313:1059.
10. Saboo A, Vijaykumar R, Save SU, Bavdekar S. Prolonged Cholestasis Following Hepatitis A Virus Infection: Revisiting the Role of Steroids. J of global Inf Dis 2012; 4:185-6.
11. Yoon EL, Yim HJ, Kim SY, Kim JH, Lee JH, Lee YS, Lee HJ, Jung SW, Lee SW, Choi JH. Clinical courses after administration of oral corticosteroids in patients with severely cholestatic acute hepatitis A; three cases. Korean J Hepatol 2010; 16(3):329-33.
12. Dunn R, Wetten A, McPherson S, Donnelly MC. Viral hepatitis in 2021: The challenges remaining and how we should tackle them. World J Gastroenterol 2022; 28(1):76-95.
13. Tong MJ, el-Farra NS, Grew MI. Clinical manifestations of hepatitis A: recent experience in a community teaching hospital. J Infect Dis 1995; 171 Suppl 1:S15.
14. Nikolić P, Radulović T: Akutni virusni hepatitis: Varagić VM, Popović O, Andrejević M: Farmakoterapija u gastroenterologiji, Elit – Medica, 1994, 302-9.
15. Iwarson S, Stenquist K: Tourist hepatitis and gamma globulin prophylacsis. Scand J Infect Dis 1976, 8: 134-4.
16. Public health control and management of hepatitis A 2024 updated guidance. Available at: <https://assets.publishing.service.gov.uk/media/65ccdbbd1d93950012946677/Hepatitis-A-guidance-13-february-2024.pdf> Accessed on April 11, 2025.

# Clinical Care of Hepatitis A. Available at: <https://www.cdc.gov/hepatitis-a/hcp/clinical-care/index.html>. Accessed on April 11, 2025.

**Терапија хепатитис Б вирусне инфекције**

**Наташа Николић**

**Увод**

Хепатитис Б вирусна (ХБВ) инфекција представља глобални проблем и процењује се да је око 240 милиона људи широм света имало контакт са овим вирусом. [1,2] Према последњим доступним подацима за Србију из 2022. године преваленца ХБВ инфекције износи 1,64%, док се процењује да је стопа смртности повезана са ХБВ инфекцијом 5,63 на 100 000. [3]

Ризик развоја хроничне ХБВ инфекције великим делом зависи од узраста у ком је дошло до заражавања и опада са старошћу. Наиме, уколико се инфекција стекне вертикалном трансмисијом, ризик за развој хроничне ХБВ инфекције износи 90-95%, код деце до 5 година старости око 30%, док се у случају инфекције у одраслом животном добу хронична болест јавља код око 5-10% пацијената. [4]

Хронична ХБВ инфекција је динамичан процес који је последица интеракције вируса и имунског одговора домаћина. Током своје природне еволуције ХБВ инфекција пролази кроз пет фаза, а процена фазе у којој се пацијент налази неопходна је за доношење одлуке о потреби за применом антивирусне терапије. Ток хроничне ХБВ инфекције шематски је приказан на Табели 1.

Хронични Б вирусни хепатитис током вишегодишње и деценијске еволуције може довести до настанка цирозе јетре и хепатоцелуларног карцинома (ХЦЦ), а ризик за прогресију зависи од имунског одговора домаћина. Петогодишњи ризик за настанак цирозе јетре код нелечених пацијената износи од 8 до 20%, а међу онима са цирозом петогодишњи ризик од декомпензације је 20%. [5] Годишњи ризик настанка ХЦЦ код болесника са цирозом јетре на терену ХБВ инфекције је 2-5%, али не треба заборавити ни да ХЦЦ може настати у току ХБВ инфекције и без развијене цирозе као и код болесника који су ефикасно контролисани применом антивирусне терапије те је неопходно спроводити скрининг у правцу ХЦЦ код свих *HBsAg* *(hepatitis B surface antigen)* позитивних болесника (алфа фетопротеин (АФП), ултразвучни преглед абдомена). [6,7]

Табела 1. Природни ток хроничне ХБВ инфекције

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | *HBe Ag* позитивна | *HBeAg* негативни |  |
| хронична инфекција | хронични хепатитис | хронична инфекција | хронични хепатитис | *HBsAg*негативна (анти *HBc* IgG +) фаза |
| *HBsAg* квантитативни | Висок ниво | Висок/средње висок ниво | Низак ниво | Средње висок ниво | негативан |
| *HBeAg* | позитиван | позитиван | негативан | негативан | негативан |
| ХБВ ДНК  | Висока виремија >107 IU/ml | 104-107 IU/ml | <2000 IU/ml(може бити и до 20 000 IU/ml | >2000 IU/ml | Недетекта-билна или веома ниска виремија |
| AЛТ | у опсегу референтних вредности | повишена | у опсегу референтних вредности | Стално или повремено повишена | У опсегу референт-них вредности |
| Хистолошке промене у ткиву јетре | Нема/ минимална некроинфла-мацијаОдсуство фиброзе  | Умеренa/ тешкa некроинфлама-торна активностУбрзана прогресија фиброзе  | Минимална некроинфламатор-на активностОдсуство/ низак степен фиброзе | Присутна умерена/тешка некроинфлама-цијаПостојање фиброзе | Одсуство активностиСтепен фиброзе зависно од оног који је постојао у тренутку губитка *HBsAg*  |
| Стари назив | Имуно толерантна фаза | Имунореактивна фаза | Инактивни носилац | *HBeAg* негативни хронични хепатитис | Oкултна ХБВ инфекција |

Адаптирано из *European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67:370-398.*

**Циљ лечења хроничне ХБВ инфекције**

1. **Оптимални циљ, али тешко остварив био би губитак *HBsAg,* са или без сероконверзије (Б1)**
2. **Главни циљ свих доступних терапијских режима је дуготрајна супресија нивоа ХБВ ДНК (А1)**
3. **Губитак *HBеAg,* са или без анти *HВе* сероконверзије код *HВеAg* позитивних болесника је значајан циљ терапије и указује на парцијалну имунску контролу (Б1)**
4. **Додатни циљ терапије је биохемијски одговор, тј. нормализација АЛТ (Б1)**

Сваком новооткривеном *HBsAg* позитивном пацијенту потребно је урадити допунске анализе и то: серолошке анализе за процену саме ХБВ инфекције (*HВeAg,* анти *HBe*), али и у циљу откривања постојања коинфекције са ХЦВ, ХДВ и ХИВ; молекуларне (ХБВ ДНК *PCR*); биохемијске анализе (АСТ, АЛТ, *γ-*ГТ, АФ, протромбинско време, албумини, фибриноген); утврдити постојање придружених болести јетре попут метаболичких, алкохолне, аутоимуне и друге етиологије; урадити процену стадијума фиброзе јетре неинвазивним методама (транзијентна еластографија, биомаркери фиброзе, нпр. ФИБ-4 скор) или биопсијом јетре у одређеним случајевима. [8] „Тврдоћа“ јетре већа од 9kPa код болесника са нормалним вредностима АЛТ, односно 12kPa код оних са повишеном АЛТ до 5 пута изнад границе референтних вредности, сматра се да указује на постојање одмакле фиброзе или цирозе јетре. [9]

Често на основу једне посете и једног пресека поменутих анализа није могуће са сигурношћу утврдити у којој фази болести се пацијент налази и потребно је увек серијско праћење *HBsAg* позитивних пацијената при чему динамику праћења одређује управо фаза ХБВ инфекције.

 Потребно је урадити и тестирање на анти-ХАВ *IgG,* а пацијентима који су негативни саветовати вакцинацију против ХАВ. [8] Одређивање генотипа ХБВ препоручује се код оних болесника код којих се планира терапија пегилованим интерфероном. [8]

Циљ лечења хроничне ХБВ инфекције јесте побољшање преживљавања и квалитета живота пацијената, спречавајући прогресију болести и настанак ХЦЦ. [8] Додатни циљеви су превенција трансмисије вируса, спречавање реактивације као и лечење екстрахепатичких манифестација. [8] Циљ лечења акутног Б вирусног хепатитиса је спречавање настанка акутне инсуфицијенције јетре. [8]

Термин „излечење“ хроничне ХБВ инфекције што би подразумевало постизање тзв. „стерилишућег излечења“ се не може употребити у условима сада доступне и постојеће терапије ХБВ инфекције, с обзиром на то да циркуларна ковалентно везана ДНК (*cccDNK*) заувек перзистира у једру хепатоцита домаћина као и интегрисана ХБВ ДНК омогућавајући поновну репликацију вируса под извесним околностима. [10]

Најближе излечењу ХБВ инфекције јесте елиминација *HBsAg* са или без сероконверзије, што називамо „функционално излечење“. Постизање овог циља доводи до дефинитивног заустављања прогресије болести, али се могућност настанка ХЦЦ не губи и зависи од степена фиброзе који је постојао у тренутку губитка *HBsAg.* Губитак *HBsAg* је тешко достижан циљ како спонтано, тако и под утицајем терапије. [10]

Главни реални циљ јесте тзв. „вирусолошко излечење“ које подразумева супресију вирусне репликације тј. ХБВ ДНК што је праћено одсуством некроинфламације, заустављањем прогресије фиброзе и смањењем ризика за настанак ХЦЦ (запажен након 5 година супресије вирусне репликације [10, 11]. Примена антивирусне терапије смањује ризик настанка ХЦЦ за око 30% код пацијената са цирозом и за око 80% код оних без цирозе. [12] Студије су показале чак и могућност делимичне регресије фиброзе. [13]

Парцијално функционално излечење/стабилна имунска контрола подразумева некадашње стање инактивног носиоца тј. постојање *HBеAg* негативне хроничне ХБВ инфекције са ниским нивоима *HBsAg* и ХБВ ДНК без терапије. [10]

**Кога лечити?**

1. **Све *HBsAg* позитивне пацијенте са тешком фиброзом и цирозом независно од нивоа АЛТ и ХБВ ДНК (А1)**
2. **Пацијенте са хроничним *HBеAg* негативним и *HBеAg* позитивним хепатитисом и нивоом АЛТ >2 пута изнад границе нормале и ХБВ ДНК> 20000 IU/ml потребно је лечити независно од степена фиброзе јетре (Б1)**
3. **Пацијенте са хроничним *HBеAg* негативним и *HBеAg* позитивним хепатитисом и нивоом ХБВ ДНК између 2000 IU/ml и 20 000 IU/ml потребно је лечити уколико постоји бар умерена фиброза јетре (Б1)**
4. **Пацијенти са хроничном ХБВ инфекцијом (*HBеAg* негативном или позитивном) се не лече, осим у случају позитивне породичне анамнезе за ХЦЦ или постојања екстрахепатичких манифестација, а пацијенти са *HBеAg* позитивном ХБВ инфекцијом и уколико су старији од 30 година, независно од степена фиброзе(Ц2)**

Наведене препоруке о томе које болеснике са хроничном ХБВ инфекцијом/ хепатитисом треба лечити су ставови Европског удружења за болести јетре (*European Association for Liver Diseases- EASL*), али треба имати у виду да се препоруке различитих удружења за болести јетре (америчко, азијско-пацифичко) у неким нијансама разликују. [8,10] Према актуелним препорукама СЗО потребно је лечити све *HBsAg* позитивне пацијенте са постојањем бар умерене фиброзе, као и све оне са ХБВ ДНК > 2000 IU/ml и оне са ХИВ, ХЦВ или ХДВ коинфекцијом, независно од других параметара (Ц2). [14]

За болеснике са хроничним Б вирусним хепатитисом којима је индикована примена терапије данас постоје два модалитета лечења. То су примена антивирусних лекова - нуклеозидних/нуклеотидних аналога (НА) и примена имуномодулаторне терапије (пегилованог интерферона).

Карактеристике постојећих терапијских модалитета за лечење хроничног Б хепатитиса, њихове предности и недостаци приказани су на Табели 2. [1,8,15,16]

Табела 2. Карактеристике терапијских модалитета у лечењу хроничног Б хепатитиса

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Карактеристике | *PegIFNα* | НА са високом баријером за резистенцију (*ETV, TDF, TAF)* |
| Начин примене | Супкутана инјекција | Орална примена |
| Дужина терапије | 48 недеља | Недефинисана\*  |
| Подношљивост | Лоша | Добра |
| Дуготрајна безбедност | Углавном добра, врло ретко се могу одржавати нежељени ефекти настали током терапије-психијатријски, неуролошки, ендокринолошки | Задовољавајућа (осим могућег ефекта на бубрежну функцију и густину костију *(TDF)*) |
| Контраиндикације | Декомпензација, трудноћа, имуносупресија, аутоимуне болести, екстрахепатичке манифестације... | Нема их (осим корекције дозе лека према бубрежној функцији за све осим за *TAF*) |
| Стратегија | Постизање дуготрајне имунолошке контроле | Супресија вирусне репликације и заустављање прогресије болести |
| Ниво супресије вирусне репликације | Умерен | Висок |
| Ефекат на ниво *HBsAg* | Различит, генерално мали, али већи него код НА | Мали (нарочито код *HBеAg* негативних болесника)\*\*\* |
| Ефекат на губитак *HBеAg* | Умерен | Мали у току прве године терапије, расте са дужином примене терапије |
| Ризик за релапс након обуставе терапије | Мали за оне који постигнут стабилан одговор 6-12 месеци након терапије | Умерен уколико је настављена терапија 6-12 месеци након *HBеAg* сероконверзије; Висок код *HBеAg -* |
| Ризик за резистенцију | Не | Минималан или никакав \*\* |

*ETV-* ентекавир; *TDF*- тенофовир дисопроксил фумарат; *TAF*- тенофовир алафенамид; НА-нуклеозидни/нуклеотидни аналози; \*дуготрајна - до губитка *HBsAg;*прекид пре *HBsAg* елиминације у извесним околностима; \*\* Никакав за *TAF* и *TDF*; \*\*\* 10-12% након 5-8 година терапије код *HBеAg* позитивних, односно <1-2% након 5-8 година терапије код *HBеAg* негативних

НА који су препоручени и доступни за лечење хроничног Б вирусног хепатитиса у Србији, као и њихове дозе и профил нежењених ефеката су приказани на Табели 3.

Адефовир, ламивудин и телбивудин више нису препорука за лечење хроничног Б хепатитиса због ниске баријере за развој резистенције, мада се у срединама где други лекови нису доступни, терапија може започети применом ламивудина уз упућивање на даље лечење у центар са доступним НА високе баријере за резистенцију (тенофовир, ентекавир). [8]

Табела 3. Нуклеозидни/нуклеотидни аналози

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Лек  | Доза | Предност | Недостатак |
| Ламивудин | 100mg дневно | Ниска цена, дуготрајно искуство, широко доступан | Висок ризик развоја резистенције |
| Ентекавир *(ETV)* | 0,5mg дневно1mg дневно код претходно лечених ламивудином | Висока баријера за развој резистенцијеНије нефротоксичанНиска цена | Унакрсна резистенција са ламивудином |
| Тенофовир дисопроксил фумарат *(TDF)* | 245mg дневно | Висока баријера за развој резистенцијеМоћна антивирусна активностДео је АРТ режима | Могући нежељени ефекти на бубрежну функцију и густину костију код дуготрајне примене |
| Тенофовир алафенамид *(TAF)* | 25mg дневно  | Висока антивирусна активностОдсуство нефротоксичностиДео је АРТ режима | Висока цена |

Праћење ефеката терапије постиже се утврђивањем неколико параметара користећи специјално дефинисане појмове који су представљени на Табели 4. [8]

Табела 4. Критеријуми за праћење терапијског успеха

|  |  |
| --- | --- |
| Вирусолошки одговор- терапија НА | Недетектабилна ХБВ ДНК сензитивним *PCR* тестом са нивоом детекције од 10IU/ml |
| Примарно одсуство одговора | Пад нивоа виремије за мање од 1 log10 након 3 месеца терапије |
| Парцијални вирусолошки одговор  | Пад нивоа виремије за више од 1 log10, али је виремија и даље детектабилна након 12 месеци терапије под условом добре комплијансе |
| Вирусолошки пробој | Доказан пораст нивоа ХБВ ДНК за више од 1 log10 у односу на најнижу вредност током терапије |
| Биохемијски одговор | Нормализација АЛТ; Како би се потврдио стабилан биохемијски одговор након терапије потребно је праћење током бар годину дана на свака 3 месеца; повремене флуктуације се могу догодити пре дуготрајне биохемијске ремисије |
| Биохемијски пробој | Пораст нивоа АЛТ током терапије |
| Стабилна имунска контрола/парцијално функционално излечење | Одржавање ниског нивоа ХБВ ДНК<2000 IU/ml уз одржавање *HBеAg* сероконверзије |
| Вирусолошки одговор -терапија *PegIFNα* | ХБВ ДНК<2000IU/ml (након 6 месеци и на крају терапије) |
| Стабилан вирусолошки одговор без терапије | Одржавање ХБВ ДНК< 2000IU/ml током најмање 12 месеци након завршетка терапије *PegIFNα* |
| Хистолошки одговор  | Смањење некроинфламаторне активности за бар 2 поена без погоршања фиброзе у односу на стање пре терапије |

**Праћење болесника без индикација за лечење**

1. **Пацијентима са *HBеAg* позитивном хроничном ХБВ инфекцијом потребно је контролисати АЛТ једном у 3 месеца, ХБВ ДНК једном у 6 месеци, уз одређивање степена фиброзе једном у годину дана (Б1).**
2. **Пацијентима са *HBеAg* негативном хроничном ХБВ инфекцијом и ХБВ ДНК< 2000IU/ml који не испуњавају критеријуме за лечење потребно је једном у 6-12 месеци контролисати ниво АЛТ, док је ХБВ ДНК и степен фиброзе потребно утврђивати једном у две године (Б1).**
3. **Пацијентима са *HBеAg* негативном хроничном ХБВ инфекцијом и ХБВ ДНК> 2000IU/ml, а <20 000IU/мл, потребно је пратити АЛТ на 3 месеца током годину дана, потом на 6 месеци до укупно 3 године, уз одређивање ХБВ ДНК и степена фиброзе једном годишње. Уколико током 3 године не испуне критеријум за лечење, пратити их на даље као и оне са ХБВ ДНК <2000IU/ml. (Б1)**

Пацијенте који у датом тренутку не испуњавају критеријуме за лечење треба редовно пратити по режиму који је наведен у претходно наведеним препорукама. [5,8,10,17]

**Препоруке за лечење применом НА**

1. **Терапија избора је примена монотерапије НА са високом баријером за настанак резистенције- ентекавир, *ТDF, TAF* (А1).**
2. **Ламивудин, адефовир и телбивудин се не препоручују за лечење хроничног Б хепатитиса. (А1).**
3. **Свим пацијентима на терапији НА потребно је периодично праћење нивоа ХБВ ДНК и АЛТ; *HBsAg* се одређује једном годишње уколико виремија остане недетектабилна, а након губитка *HBsAg* врши се одређивање анти *HBs* (А1)**
4. **Пацијентима који су у ризику за болест бубрега као и свим болесницима на терапији *TDF* независно од ризика за бубрежну слабост мора се периодично пратити ниво креатинина, гломеруларна филтрација и ниво серумских фосфата (Б1).**
5. **Код пацијената на терапији *TDF* који су у ризику за развој и/или већ имају болест бубрега или костију треба размотрити превођење на *TAF* или ентекавир, зависно од тога да ли су претходно лечени ламивудином или не (Б1).**
6. **Скрининг за ХЦЦ потребно је наставити упркос дуготрајној ефективној НА терапији (Б1).**
7. **Скриниг за ХЦЦ је обавезан код свих болесника са тешком фиброзом и цирозом (Б1).**
8. **Тачна дужина трајања терапије НА није јасно дефинисана.**

 **Терапију НА могуће је безбедно прекинути након потврђеног губитка *HBsAg* са или без анти *HBs* сероконверзије (Б1).**

1. **Терапију НА такође је могуће прекинути код *HBеAg* позитивних пацијената код којих је терапије трајала још најмање 12 месеци након постизања стабилне анти *HBе* сероконверзије (Б2)**
2. **Терапију НА могуће је прекинути и код одређених *HBеAg* негативних пацијената без цирозе, код који је постигнут дуготрајан вирусолошки одговор (ХБВ ДНК недетектабилна бар 3 године на терапији НА) и код којих је могуће спровести пажљиво праћење (ХБВ ДНК, АЛТ) током најмање годину дана од прекида терапије (Б2).**
3. ***De novo* увођење терапије комбинацијом два НА са високом баријером за настанак резистенције се не препоручује (А1).**

Одабир ентекавира или *TAF* уместо *TDF*препоручује се, као што је наведено, код болесника са постојећом болешћу бубрега или костију, као и код оних у високом ризику за њихов настанак. [8] Тако нпр. *TDF* се не препоручује код болесника старијих од 60 година, на терапији кортикостероидима или другим лековима који утичу на густину костију, историјом прелома, доказаном остеопорозом, *еGFR*<60ml/min/1,73m2, ниским нивоом фосфата, албуминуријом >30mg/24h, као и болесницима на програму хроничне хемодијализе. Ентекавир се препоручује код претходно нелечених боленсика, док је*TAF* лек избора код претходно лечених НА. [8] Ламивудин који је широко доступан, може се применити уколико ни један лек из групе оних са високом баријером за развој резистенције није доступан.

Динамика периодичног праћења нивоа креатинина, гломеруларне филтрације и серумских фосфата код пацијената у ризику за болест бубрега као и болесника на терапији *TDF* подразумева иницијалну контролу након месец дана од увођења терапије, потом једном у 3 месеца током првих годину дана, а потом на 6 месеци уколико нема погоршања. [8]

Свим пацијентима на терапији НА потребно је периодично праћење нивоа ХБВ ДНК (на 3-4 месеца током првих годину дана терапије, потом једном годишње) и АЛТ (свака 3-4 месеца током првих годину дана, потом на 6 месеци). *HBsAg* се одређује једном годишње уколико виремија остане недетектабилна, а након губитка *HBsAg* врши се одређивање анти *HBs.* [8]

Дуготрајна терапија НА доводи до заустављања прогресије болести, а доказано је да може довести и до извесне регресије фиброзе и некроинфламаторне активности. [13,18] Штавише, може доћи и до регресије постојећих компликација декомпензоване цирозе, нарочито ако се ради о раним фазама декомпензације те је могуће и побољшање стања такво да пацијент изгуби индикацију за трансплантацију јетре. [5] Упркос свему, ризик за развој ХЦЦ перзистира и код дуготрајно успешно лечених пацијената, али је инциденца његовог настанка значајно смањена применом НА. [11,12] Пацијенте са тешком фиброзом и цирозом потребно је доживотно пратити у правцу развоја ХЦЦ. [8] Скрининг подразумева анализу АФП као и ултразвучни преглед абдомена сваких 6 месеци.

**Поступак у случају неуспеха терапије НА**

1. **Примена НА са високом баријером за резистенцију се саветује ради превенције резистенције и неуспеха терапије (А1)**
2. **У случају неуспеха терапије НА најпре је потребно проверити комплијансу (Б1)**
3. **Одлуку о даљем лечењу у случају терапијског неуспеха терапије НА потребно је донети на основу података о унакрсној резистенцији постојећих НА, а поступак је приказан на табели 5 (Б1).**
4. **Корекцију терапије неопходно је спровести одмах по утврђивању неуспеха терапије (Б1)**
5. **У случају достизања платоа у нивоу ХБВ ДНК током терапије ентекавиром или *TDF*/*TАF* саветује се прелазак на други поменути лек или наставак терапије комбинацијом ентекавир + *TDF*/*TАF* (Ц2).**

Када је реч о неуспеху терапије НА разликујемо примарно одсуство вирусолошког одговора, парцијални вирусолошки одговор и вирусолошки пробој (табела 4).

Примарно одсуство вирусолошког одговора најчешће је узроковано лошом комплијансом, а уколико је иста искључена, неопходно је истражити постојање одређених мутација. Примарно одсуство одговора се готово искључиво виђа у случају примене адефовира, услед слабе антивирусне активности. Не виђа се код НА који су актуелна препорука за лечење Б вирусног хепатитиса. [8]

Парцијални вирусолошки одговор може се срести током лечења било којим НА. Након провере комплијансе, уколико је она одговарајућа, пацијента који се лечи неким од НА са ниском баријером за развој резистенције потребно је превести на терапију потентнијим леком без унакрсне резистенције. [8] Када је реч о парцијалном вирусолошком одговору при терапији ентекавиром или *TDF*/*TАF*он је углавном последица врло високе виремије пре увођења терапије, а не одсуства ефикасности или постојања резистенције. [8] Уколико код таквог пацијента постоји тренд пада нивоа ХБВ ДНК може се наставити терапија истим леком, с обзиром на то да се са дужином трајања терапије повећава степен вирусолошког одговора, а шанса за резистенцију је веома мала. [8] Код оних пацијената код који нема даљег тренда пада виремије, већ је постигнут известан „плато“ у нивоу ХБВ ДНК саветује се прелазак на други лек са високом баријером за резистенцију или наставити лечење двојном терапијом (ентекавир + *TDF*/*TАF*), нарочито код болесника са узнапредовалом фиброзом. Као стратегија се не препоручује повећање дозе ентекавира.[8]

Вирусолошки пробој код болесника са добром комплијансом углавном је последица развоја резистенције и у тим случајевима се саветује промптна промена лека у складу са подацима о поступку у случају резистенције (табела 5). [19,20] Ризик за резистенцију повезан је са високом виремијом, спорим падом нивоа ХБВ ДНК и претходном субоптималном терапијом. [8,19,20]

Табела 5. Поступак у случају појаве резистенције на НА

|  |  |
| --- | --- |
| Резистенција на лек | Препоручен поступак |
| Резистенција на ламивудин  | Прећи на *TDF*/*TАF* |
| Резистенција на ентекавир | Прећи на *TDF*/*TАF* |
| Резистенција на *TDF*/*TАF* | Ако није претходно лечен ламивудином-прећи на ентекавирАко јесте претхдоно лечен ламивудином-додати ентекавир и наставити са комбинованом терапијом |
| Резистенција на више НА | Прећи на комбинацију ентекавир +*TDF*/*TАF* |

\*За сада није клинички утврђена

**Препоруке за лечење применом *PegIFNα***

1. ***PegIFNα* се може размотрити као иницијална терапија код болесника са благим до умереним *HBеAg* позитивним или *HВеAg* негативним хроничним Б хепатитисом (А2)**
2. **Стандардно трајање терапије *PegIFNα* износи 48 недеља(А1)**
3. **Продужетак терапије (до максимално 72 или 96 недеља) може бити корисно код одређених *HBеAg* негативних болесника са хроничним Б хепатитисом (Б2).**
4. **Не саветује се *de novo* лечење комбинацијом НА и пегилованог интерферона (А1).**
5. **Код претходно нелечених *HBеAg* позитивних болесника не препоручује се краткотрајна примена НА пре започињања терапије пегилованим интерфероном у циљу снижавања виремије (Б1).**
6. **Код болесника на дуготрајној терапији НА не саветује се додавање или прелазак на терапију пегилованим интерфероном (Б1).**
7. **Свим болесницима са хроничним Б хепатитисом који се лече *PegIFNα* потребно је периодично контролисати комплетну крвну слику, АЛТ (једном месечно), тиреостимулишућег хормона (једном у 3 месеца), ниво ХБВ ДНК (3,6 и 12 месеци од започињања терапије) и ниво *HBsAg* (3,6 и 12 месеци од започињања терапије)(Б1)**
8. **Код *HBеAg* позитивних болесника такође је потребно и одређивање *HBеAg* и анти *HBе* (А1).**
9. **Болесници који постигну вирусолошки одговор на терапију пегилованим интерфероном морају бити и даље контролисани због ризика од појаве релапса (Б2).**
10. **Такође, болесници са иницијално високим ризиком за настанак ХЦЦ који постигну вирусолошки одговор на терапију пегилованим интерфероном и одржавају га годинама, чак и болесници код којих дође до елиминације *HBsAg,* морају бити и даље праћени у правцу скрининга на ХЦЦ јер ризик и даље постоји иако је он мањи (Ц1).**

**Правила прекида терапије *PegIFNα***

1. **Код *HBеAg* позитивних болесника терапију је потребно прекинути у случају да не дође до пада *HBsAg* у случају инфекције генотипом А и Д, односно уколико је ниво *HBsAg* >20000 IU/ml у случају генотипа Б и Ц, 12 недеља по започињању терапије (Б2).**
2. **Код *HBеAg* позитивних болесника са генотипом А-Д терапију је потребно прекинути уколико је ниво *HBsAg* >20000 IU/ml 24 недеље по започињању терапије (Б2).**
3. **Код *HBеAg* негативних болесника са генотипом Д терапију је потребно прекинути у случају да не дође до пада *HBsAg* и у случају да је ниво ХБВ ДНК пао за мање од 2log10 након 12 недеља терапије (Б1).**

Наведене препоруке за лечење хроничног Б хепатитиса применом *PegIFNα* као и правила прекида у одсуству задовољавајућег терапијског одговора изведене су на основу препорука *EASL* из 2017. [8]

Предиктори повољног одговора на терапију *PegIFNα* су нижи претерапијски ниво ХБВ ДНК, више вредности АЛТ, висока некроинфламаторна активност у налазу биоптата јетре, као и инфекција генотипом А и Б код *HBеAg* позитивних, односно генотипом Б и Ц код *HBеAg* негативних пацијената са хроничним В хепатитисом. [5,8]

Одржавање нивоа ХБВ ДНК<2000IU/ml, или чак и губитак *HBsAg****,*** нормализација АЛТ и *HBеAg* сероконверзија код *HBеAg* позитивних болесника су жељени циљеви терапије. [8] Код болесника са недетектабилном ХБВ ДНК потребно је контролисати *HBsAg* једном годишње с обзиром на то да стопа губитка *HBsAg* расте са временом и може достићи и 30% па чак и 50% у дугорочном праћењу. [8,21,22]

**Пацијенти са декомпензованом цирозом**

1. **Код пацијената са декомпензованом цирозом јетре потребно је одмах започети терапију применом НА са високом баријером за резистенцију (*ETV, TDF, TAF*) и приступити припреми за потенцијалну трансплантацију јетре (Б1).**
2. **Примена *PegIFNα* је контраиндикована код болесника са декомпензованом цирозом (Б1).**

Пацијенте са декомпензованом цирозом потребно је хитно лечити применом антивирусне терапије НА са високом баријером за ресистенцију, при чему су истраживања показала да су *TDF* и ентекавир безбедни и ефикасни код ових болесника. [5,23,24,25]. Доза ентекавира коју треба применити је 1mg, за разлику од 0,5mg код болесника са компензованом цирозом и нижим степенима фиброзе јетре. Примена *TAF* код болесника са декомпензованом цирозом није испитана, али с обзиром на сигурносни профил овог лека, очекивано је да је његова примена сигурна и може се препоручити код ових болесника, нарочито уколико постоји бубрежна слабост. Примена *PegIFNα* је контраиндикована. [8]

Главни циљ антивирусне терапије је рекомпензација јетре и престанак потребе за трансплантацијом јетре. [5,8,16] Око 35% болесника који су имали индикацију за трансплантацију, може се скинути са листе успешном применом НА, а побољшање *Child-Pugh* скора за бар 2 поена примећено је код око 40-50% пацијената. [26] Бољу прогнозу имају болесници код којих се терапија раније започне. Примена антивирусне терапије се саветује доживотно уз доживотно праћење и скрининг на ХЦЦ. [5,8]

**Акутни хепатитис В**

1. **У више од 95% случајева долази до спонтаног опоравка одраслих са акутним Б вирусним хепатитисом те се стога не саветује рутинска примена антивирусне терапије код ових болесника. (Б1)**
2. **Терапију НА (у првом реду *TDF*/*TАF*, али и ламивудина уколико претходни нису доступни) потребно је применити код болесника са тешким и фулминантним акутним Б вирусним хепатитисом (*INR* >1,5, пролонгирано трајање жутице и других симптома више од 4 недеље, развоја акутне инсуфицијенције јетре) (Б1)**

Главни циљ лечења акутног Б вирусног хепатитиса је спречавање развоја акутне и субакутне инсуфицијенције јетре. [8] Код више од 95% болесника долази до спонтаног опоравка у току акутног Б вирусног хепатитиса и рутинска примена антивирусне терапије се не препоручује. Међутим, тежак и фулминантни акутни Б хепатитис су потенцијално угрожавајућа стања када се саветује примена терапије НА. Тежак акутни Б хепатитис карактерише се постојањем коагулопатије (*INR*>1,5) или пролонгираног тока (одржавање жутице или других симптома болести дуже од 4 недеље) или развојем акутне инсуфицијенције јетре (фулминантни хепатитис Б). [8,27,28]

Неколико кохортних студија показале су да рано започињање антивирусне терапије потентним НА може смањити ризик за прогресију тешког акутног хепатитиса до акутне инсуфицијенције јетре и последичне потребе за трансплантацијом јетре или смртног исхода, међутим, уколико се НА терапија започне касније у току тешког акутног Б хепатитиса када је већ дошло до развоја хепатичке енцефалопатије и акутне инсуфицијенције јетре, њена примена нема ефекта. [27,29] Није сасвим прецизно утврђено колико дуго треба да траје антивирусна терапија акутног Б хепатитиса уколико се она започне, али је препорука да ју је потребно наставити 3 месеца након *HBsAg* сероконверзије, или 12 месеци након *HBе* сероконверзије, без елиминације *HBsAg.* [8]

Кортикостероидна терапија, као ни примена *PegIFNα* се не препоручују. [8]

**Превенција рекурентне ХБВ инфекције након трансплантације јетре**

1. **Сви пацијенти са ХБВ инфекцијом који чекају трансплантацију јетре морају бити лечени применом НА са високом баријером за резистенцију (Б1).**
2. **Након трансплантације у циљу превенције рекурентне инфекције саветује се наставак терапије НА уз примену хепатитис Б имуноглобулина (ХБИГ) (Б1).**
3. **Код пацијенати у мањем ризику за рекурентну инфекцију могуће је обуставити ХБИГ, а наставити монопрофилаксу НА (Б2).**
4. **Мониторинг болесника након трансплантације подразумева анализу ХБВ ДНК и *HBsAg* свака 3 месеца током првих годину дана, а потом на сваких 6 месеци доживотно (Ц1)**

Пре увођења антивирусне терапије НА, рекурентна ХБВ инфекција након трансплантације јетре била је велики проблем. Пре трансплантације, обавезна је примена НА са високом баријером за резистенцију како би се постигла недетектабилна виремија. [8] Актуелне препоруке након трансплантације подразумевају примену НА и ХБИГ и смањују ризик за рекурентну инфекцију на мање од 5%. [5,8,30] Циљ овог комбинованог режима јесте да се постигне ниво анти *HBs* антитела изнад 50 IU/l. Доживотна комбинована профилакса се препоручује код болесника који су у великом ризику за рекурентну инфекцију, а то су пацијенти који имају детектабилну ХБВ ДНК у време трансплантације, *HBеAg* позитивни болесници, болесници са ХЦЦ као и они са ХДВ или ХИВ коинфекцијом. [31-36]

Код трансплантираних болесника са хроничним хепатитисом Б постоји већи ризик за развој ХЦЦ. Саветује се рани и чешћи ултразвучни скрининг –свака 3 месеца код болесника са цирозом, односно сваких 6 месеци код оних без цирозе. [37]

**Препоруке за трансплантацију јетре *HBsAg* негативног, анти *HBc* позитивног донора**

1. **Јетра *HBsAg* негативног, анти *HBc* позитивног донора може се користити потенцијално за било коју трансплантацију јетре (Ц1)**
2. **Уколико листа приоритета за трансплантацију дозвољава, препорука је јетру *HBsAg* негативног, анти *HBc* позитивног донора дати најпре *HBsAg* позитивном примаоцу, затим ХБВ имуном пацијенту (било да се ради о пацијенту који је имунитет стекао претходном инфекцијом (анти *HBc* позитиван, анти*HBs* позитиван прималац), или о пацијенту који је имунизован вакцином) (Ц2)**
3. **У случају трансплантације јетре *HBsAg* негативног, анти *HBc* позитивног донора *HBsAg* позитивном примаоцу, прати се стандардни режим профилаксе рекурентне инфекције (Б1).**
4. **У случају трансплантације јетре *HBsAg* негативног, анти *HBc* позитивног донора *HBsAg* негативном примаоцу, спроводи се доживотна профилаксу ламивудином. (Б1)**
5. **Мониторинг примаоца јетре анти *HBc* позитивног донора након трансплантације подразумева анализу ХБВ ДНК и *HBsAg* свака 3 месеца током првих годину дана, а потом на сваких 6 месеци доживотно (Ц1)**

*HBsAg* негативни болесници којима се трансплантира јетра анти *HBc* позитивног донора су такође у ризику од рекурентне инфекције и такође морају добијати профилаксу НА, а у овом случају може се применити и ламивудин. [38,39,40] *De novo* инфекција најчешће се може догодити у случају лоше комплијансе, али је понекад могућа и у случају добре комплијансе услед настанка ХБВ са мутацијама које доводе до резистенције на ламивудин. [38] У том случају потребно је прећи на терапију *TDF*/*TАF*. [38]

**Пацијенти са ХЦВ коинфекцијом**

1. **Лечење ХЦВ инфекције применом ДАА лековима може повећати ризик за реактивацију ХБВ инфекције. Пацијенти који испуњавају стандардне критеријуме за лечење хроничног Б хепатитиса треба да добију терапију НА. (Б1)**

 Код пацијената са хроничном ХБВ инфекцијом, ХЦВ коинфекција убрзава прогресију болести јетре и повећава ризик за настанак хепатоцелуларног карцинома. ХБВ коинфекција не утиче на исход лечења ХЦВ инфекције применом ДАА терапије, међутим, лечење ХЦВ инфекције може у изузетно малом проценту повећати ризик од реактивације ХБВ инфекције како током саме терапије тако и по елиминацији ХЦВ. Препоруке појединих водича за лечење ХБВ инфекције саветују профилактичку примену НА током ДАА терапије и 12 недеља по њеном завршетку код *HBsAg* позитивних болесника. [8] Наше препоруке не подразумевају обавезну пирмену НА већ се саветује праћење нивоа ХБВ ДНК током примене ДАА као и током наредних 6 месеци. *HBsAg* негативне, анти *HBc* позитивне пацијенте код којих се спроводи ДАА терапија ХЦВ инфекције, потребно је такође чешће контролисати током трајања терапије и лечити применом НА уколико се уоче први знаци реактивације (*HBsAg* серореверзија и/или детектабилна ХБВ ДНК). [8]

**Пацијенти са ХИВ коинфекцијом**

1. **ХИВ/ХБВ коинфициране пацијенте треба лечити АРТ режимом који садржи *TDF* или *TAF*. (А1)**

Све пацијенте са ХИВ/ХБВ коинфекцијом потребно је лечити применом АРТ режима који садржи *TDF* или *TАF*. [8] Обустава режима који садрже *TDF* или *TАF* се не препоручује због високог ризика за разбуктавање хепатитиса и настанак декомпензације јетре. [8] Пацијенти са цирозом јетре и ниским бројем *CD4* лимфоцита морају бити чешће контролисани по започињању АРТ како се не би превидео настанак синдрома имунске реконституције и последична декомпензације јетре услед разбуктавања хепатитиса. [26] Како монотерапија *TDF* или *TАF*, а вероватно и ентекавиром може довести до развоја резистенције ХИВ на ове лекове, неопходно је тестирање свих пацијената са ХБВ инфекцијом на ХИВ пре започињања антивирусне терапије. [8]

**Пацијенти на дијализи и пацијенти са трансплантираним бубрегом**

1. **Сви пацијенти са трансплантираним бубрегом као и они дијализно- зависни морају бити тестирани у правцу ХБВ инфекције (*HBsAg*, анти *HBc*) (Б1)**
2. ***HBsAg* позитивни пацијенти на дијализи лече се применом ентекавира или *TАF* (Б1).**
3. **Сви *HBsAg* позитивни, као и *HBsAg* негативни, анти *HBc* позитивни пацијенти са трансплантираним бубрегом добијају у терапији или профилакси *TАF* или ентекавир (Б1).**

Све дијализно-зависне болеснике као и оне са трансплантираним бубрегом потребно је тестирати на маркере ХБВ и то *HBsAg*, анти *HBc* и анти *HBs*. Пацијенте којима су сви маркери негативни потребно је вакцинисати дуплом дозом вакцине јер је имуногеност вакцине код ове групе болесника смањена. [41,42] Сви *HBsAg* позитивни дијализно зависни болесници треба да се лече применом НА и то *TАF*или ентекавиром. [8,43,44] Ентекавир се саветује за пацијенте који нису претхдоно лечени другим НА, док се *TАF*може саветовати и претходно леченим болесницима. [45,46] Дозе НА потребно је прилагодити клиренсу креатинина, осим *TАF*који не захтева корекцију дозе код постојања бубрежне слабости и потребе за дијализом. Дозе НА у складу са клиренсом креатинина приказане су у табели 6.

Табела 6. Корекција доза НА у зависности од клиренса креатинина

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Нуклеозидни аналог | ClCr >50ml/min | ClCr30-49 ml/min | ClCr <30ml/min | ClCr <10ml/min | хемодијализа |
| Ламивудин | 100mg  | 100mgпрвог дана потом 50mg дневно | 100mgПрвог дана потом 25mg дневно | ClCr 5-14 35mg прва доза, потом 15mg дневно | ClCr <5ml/min 35 mg прва доза, потом 10mg дневно |
| Ентекавир | 1mg или 0.5mg | 0,5mg на 48h или 0,25mg дневно | 0,5mg на 72h или 0,15mg дневно | 0,05mg дневно или0,5mg једном недељноисто важи и за перитонеалну дијализу |
| *TDF* | 300mg (245mg\*) | 300mg нa 48h | 300mg на 72-96h | Не прпоручује се | 300mg једном недељно |
| *TАF* | 25mg | 25mg | 25mg | 25mg | 25mg |

*TDF****-***тенофовир дизопроксил фумарат; *TАF-*тенофовир алафенамид; \*1 таблета садржи 245mg тенофовир дизопроксила (у облику фумарата), што одговара 300mg тенофовирдизопроксил фумарата

Сви *HBsAg* позитивни пацијенти са трансплантираним бубрегом захтевају примену НА било као терапију или профилаксу, зависно од фазе хроничне ХБВ инфекције/хепатитиса. [5,8,43,44] Предност се поново даје ентекавиру или *TАF*, док се *TDF* саветује само пацијентима са забележеном резистенцијом на неки од НА када *TАF* није доступан. [8,46] Примена *PegIFNα* је контраиндикована због ризика од одбацивања графта. [8]

Према препорукама *EASL*-а, након трансплантације бубрега, *HBsAg* негативне, анти *HBc* позитивне пацијенте треба пратити како би се на време открила реактивација ХБВ инфекције. [8] У условима у којима је честа контрола ХБВ ДНК отежана, какви су и услови у Србији, саветује се, у циљу безбедности болесника, профилактичка примена НА, уместо приемптивне тј. праћења и увођења НА тек у случају уочене реактивације.

 **Пацијенти са екстрахепатичким манифестацијама**

1. **Код *HBsAg* позитивних пацијената са детектабилном виремијом треба започети терапију НА (Б1).**
2. **Код пацијената код којих постоје имунски-посредоване екстрахепатичке манифестације контраиндикована је примена *PegIFNα* (Ц1).**

Екстрахепатичке манифестације које се могу јавити у току хроничне ХБВ инфекције су васкулитис, кожне манифестације (пурпура), артралгије, периферна неуропатија и гломерулонефритис. Мешана криоглобулинемија, позитивни реума фактор као и повишени маркери запаљења такође се могу видети. Примена НА је безбедна и препоручује се код ових болесника у случају постојања вирусне репликације. [8] Примена пегилованог интерферона је контраиндикована и може довести до погоршања имунски-посредованих компликација. [8] Примена кортикостероида, плазмаферезе и других имуносупресивних лекова може бити корисна на почетку лечења уз обавезну примену НА. [8]

**Имуносупримирани пацијенти**

1. **Сви пацијенти који се припремају за било коју врсту имуносупресивне терапије морају бити тестирани на *HBsAg,* анти *HBc* и анти *HBs* антитела (А1).**
2. **Сви *HBsAg* позитивни пацијенти морају добити терапију (уколико имају индикације) или профилаксу НА са високом баријером за резистенцију- *ETV,TDF* или *TAF* (Б1)**
3. ***HBsAg* негативни, анти *HBc* позитивни пацијенти треба да добију такође профилаксу НА уколико се припремају за имуносупресивну терапију високог или средњег ризика за ХБВ реактивацију (Б1)**

Сви пацијенти који се припремају за било коју врсту имуносупресивне терапије морају бити тестирани на *HBsAg,* анти *HBc* и анти *HBs* антитела. [8] Пацијенти који су ХБВ наивни и немају позитивна анти *HBs* антитела као последицу раније вакцинације, морају се вакцинисати против ХБВ, при чему се код имуносупримираних болесника саветује примена дупле дозе вакцине као и вакцинација по убрзаном режиму уколико се планира увођење имуносупресивне терапије пре него што се може завршити стандардни режим вакцинације. [8,47]

Сви *HBsAg* позитивни пацијенти морају добити антивирусну терапију (уколико имају индикације) или профилаксу НА са високом баријером за резистенцију- *ETV TDF* или *TAF*. [8] Ризик за реактивацију ХБВ инфекције код *HBsAg* позитивних, али и *HBsAg* негативних, анти *HBc* позитивних болесника је значајан приликом примене имуносупресивне терапије при чему се различите врсте имуносупресива могу поделити према ризику од реактивације на оне са високим, средњим и ниским ризиком (табела 7). [8,48]

Стога, примена профилаксе НА се саветује не само код *HBsAg* позитивних већ и код *HBsAg* негативних, анти *HBc* позитивних болесника код којих се планира имуносупресивна терапија са високим ризиком за реактивацију, док се у случају примене имуносупресивне терапије средњег и ниског ризика према *EASL*-у саветује тзв. „приемптивна“ терапија која подразумева учестало праћење ХБВ ДНК и *HBsAg* (једном у 1-2 месеца) и увођење НА у случају појаве било ког од ових маркера. [8] У условима када је упитна комплијанса болесника за овако често праћење као и у условима када је овакво праћење немогуће, или када нисмо сигурни којој групи ризика одређена имуносупресивна терапија припада саветује се ипак примена профилаксе НА, а не „приемптивна“ терапија. Наша препорука јесте управо примена профилаксе НА код свих анти *HBc* позитивних болесника код којих се планира имуносупресивна терапија изузев код оних код којих се планира терапија која има јасно мали ризик за ХБВ реактивацију (табела 7).

Терапију НА код оних који имају стандардне индикација за лечење ХБВ спроводити у складу са истим, а код болесника код којих су НА уведени у смислу профилаксе ХБВ реактивације, НА је потребно примењивати све време трајања имуносупресивне терапије као и најмање 12 месеци (а за режиме који садрже ритуксимаб и друга анти CD20 антитела 18 месеци) након њеног завршетка уз обавезно редовно праћење болесника (АЛТ, ХБВ ДНК, *HBsAg*) на 3 месеца током још најмање годину дана након тога. [8,48,49]

Табела 7. Категоризација различитих имуносупресивних лекова у зависности од ризика за реактивацију хроничне ХБВ инфекције према АПАСЛ (*Asia-Pacific Association for the Study of the Liver*) [48]

|  |  |
| --- | --- |
| *HBsAg* позитивни | *HBsAg* негативни, анти *HBc IgG* позитивни |
| Висок ризик за реактивацију >10% |
| Лекови који изазивају деплецију *B*-лимфоцита (ритуксимаб, офатумумаб), анти *CD20* моноклонска антитела -*MoAb*) | Лекови који изазивају деплецију *B*-лимфоцита (ритуксимаб, офатумумаб), анти *CD20 MoAb*) |
| Деривати антрациклина (доксорубицин, епирубицин) |  |
| Умерена (преднизолон 10-20mg дневно или њој еквивалентна доза других кортикостероида) или висока дневна доза кортикостероида (преднизолон >20 mg дневно, или њој еквивалентна доза) ≥4 недеље |  |
| Моћни *TNF-α* инхибитори (адалимумаб, цертолизумаб, инфликсимаб, голимумаб)  |  |
| Локална терапија ХЦЦ, укључујући и *TACE* |  |
| Средњи ризик за реактивацију 1-10% |
| Мање моћни *TNF-α* инхибитори (етанерцепт) | *TNF-α* инхибитори (етанерцепт, адалимумаб, цертолизумаб, инфликсимаб, голимумаб..) |
| Инхибитори цитокина или интегрина (нпр. абатацепт, устекинумаб, натализумаб, ведолизумаб) | Инхибитори цитокина или интегрина (нпр. абатацепт, устекинумаб, натализумаб, ведолизумаб) |
| Инхибитори тирозин-киназе (нпр. иматиниб, нилотиниб) | Инхибитори тирозин-киназе (нпр. иматиниб, нилотиниб) |
| Инхибитори имунофилина, укључујући циклоспорин  | Инхибитори имунофилина, укључујући циклоспорин  |
| Протеазомни инхибитори (нпр. бортезомиб) | Протеазомни инхибитори (нпр. бортезомиб) |
| Мала дневна доза кортикостероида (преднизолон <10 mg дневно, или њој еквивалентна доза) ≥4 недеље | Умерена (преднизолон 10-20mg дневно или њој еквивалентна доза других кортикостероида) или висока дневна доза кортикостероида (преднизолон >20 mg дневно, или њој еквивалентна доза) ≥4 недеље |
| Системска хемиотерапија | Деривати антрациклина (доксорубицин, епирубицин) |
|  | Системска хемиотерапија, укњучујући ХЦЦ |
| Низак ризик за реактивацију <1% |
| Традиционални имуносупресиви (азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин) | Традиционални имуносупресиви (азатиоприн, метотрексат, 6-меркаптопурин) |
| Интраартикуларни кортикостероиди | Мала дневна доза кортикостероида (преднизолон <10 mg дневно, или њој еквивалентна доза) ≥4 недеље |
| Било која дневна доза кортикостероида краће од 7 дана |  |

*TACE-*трансартеријска хемоемболизација;*МоАb*-моноклонска антитела; *TNFα- tumor necrosis factor α*

**Хронична ХБВ инфекција код здравствених радника**

1. **ХБВ инфекција није разлог за удаљавање здравствених радника из праксе у области медицине, хирургије, стоматологије (C1).**
2. **Здравствени радници који обавњају инвазивне процедуре, а имају ниво ХБВ ДНК >200 IU/ml могу бити лечени и то ентекавиром, *TDF* или *TAF* у циљу смањења ризика за трансмисију на пацијенте током обављања потенцијално ризичних процедура (B2).**

ХБВ инфекција није разлог за удаљавање здравствених радника из праксе у области медицине, хирургије, стоматологије. [50] Међутим, индикације за примену антивирусне терапије код здравствених радника који обављају потенцијално ризичне тј. инвазивне процедуре разликују се од општих препорука. Наиме, како се сматра да је ризик за трансмисију ХБВ оваквим процедурама минималан, тј. није забележен случај трансмисије на пацијента уколико је ниво ХБВ ДНК < 200 IU/ml, може се саветовати терапија НА и то ентекавиром, *TDF* или *TAF* код здравствених радника са нивоом ХБВ ДНК изнад овог нивоа. [8] Препоруке се разликују те тако *CDC* препоручује да ниво виремије буде испод 1000 IU/ml, док су препоруке у многим земљама да се антивирусна терапија уводи уколико је ХБВ ДНК > 2000 IU/ml. [50,51]

**Хронична ХБВ инфекција у трудноћи**

1. **Скрининг за присуство *HBsAg* се препоручује свим трудницама у првом триместру трудноће, а уколико тада није учињен, онда у било ком тренутку у току трудноће када се трудница јави на преглед (А1).**
2. **Труднице са хроничним Б вирусним хепатитисом и узнапредовалом фиброзом јетре треба лечити применом *TDF* или *TAF* (Б1).**
3. **Kод трудница које су већ на антивирусној терапији од пре трудноће, уколико имају узнапредовалу фиброзу или цирозу потребно је и даље их лечити, али је потребно превести их на терапију *TDF* или *TAF* уколико су на терапији неким другим НА (Б1).**
4. **Уколико трудница нема узнапредовалу фиброзу, али има висок ниво ХБВ ДНК (>200 000 *IU/ml*) саветује се увођење антивирусне терапије (*TDF* или *TAF*) у трећем триместру трудноће (A1).**
5. **Код жена у репродуктивном периоду које планирају потомство, а немају узнапредовалу фиброзу, саветује се одлагање антивирусне терапије до после порођаја (Б2).**
6. **Имунопрофилакса хепатитис Б имуноглобулинима (ХБИГ) и вакцином унутар 12h од рођења је индикована код свих неонатуса *HBsAg* позитивних мајки (Б1)**
7. **Одлука о начину порођаја доноси се искључиво на основу акушерских индикација (Б1)**
8. ***HBsAg* позитивне мајке могу да доје уколико је дете примило имунопрофилаксу на рођењу (C1).**
9. **Инвазивне процедуре током трудноће (нпр. aмниоцентеза) повећавају ризик за трансмисију ХБВ. Оне се могу спровести уз претходни разговор са трудницом (C2).**

ХБВ инфекција у трудноћи не утиче битније на сам ток трудноће. Такође, труднице са хроничним Б вирусним хепатитисом немају већи ризик за погоршање болести јетре, осим уколико се ради о пацијенткињама са одмаклом фиброзом код којих може доћи до егзацербације хепатитиса па и декомпензације функције јетре. Вертикална трансмисија може се догодити у свим фазама трудноће, а највећи ризик за трансмисију је у току порођаја. [8,10] Најзначајнији фактор ризика за перинаталну трансмисију је ниво ХБВ ДНК труднице. До 40% новорођенчади имаће детектабилне нивое ХБВ ДНК у серуму на рођењу, али неће и сви они постати хронично заражени. Ризик за трансмисију је већи код трудница са нивоом ХБВ ДНК > 200 000 IU/ml, док је исти занемарљив (0,04%) уколико је виремија код мајке мања и уколико новорођенче прими имунопрофилаксу.

Код *HBsAg* позитивних жена у репродуктивном периоду саветује се разговор о планирању породице пре одлуке о примени антивирусне терапије. [8] Уколико жена нема одмаклу фиброзу, а планира трудноћу, саветује се да се примена антивирусне терапије одложи до порођаја. [8,52] Уколико постоји узнапредовала фиброза, саветује се примена терапије. [8,52] Може се покушати са применом терапије *PegIFNα* с обзиром на дефинисану дужину трајања терапије, уз обавезну примену контрацепције током примене овог терапијског модалитетa. [8] Уколико ова терапија није могућа или није успела, индикована је примена *TDF* или *TAF* коју је потребно наставити и у току трудноће и након порођаја.

Уколико се код труднице *de novo* открије ХБВ инфекција, саветује се примена *TDF* или *TAF* у случају узнапредовале фиброзе. Уколико трудница нема узнапредовалу фиброзу, а присутна је виремија > 200 000 IU/ml, индикована је примена *TDF* или *TAF* у трећем триместру трудноће са започињањем од 24-32 недеље гестације, при чему је потребно наставити ову терапију до 12 недеља постпартално. [8,53] Оваква примена антивирусне профилаксе додатно смањује ризик за трансмисију ХБВ током порођаја уз обавезну имунопрофилаксу новорoђенчета свих *HBsAg* позитивних мајки. Имунопрофилакса подразумева примену ХБИГ и вакцине унутар 12*h* од рођења, при чему је потребно наставити вакцинацију детета по режиму који подразумева 3 или 4 дозе вакцине. [8,14,52] Децу рођену од *HBsAg* позитивних мајки потребно је тестирати са навршених 9-12 месеци или након 1-2 месеца од завршене вакцинације и то на *HBsAg* и анти *HBs.* Не препоручује се тестирање на анти HBc јер се може одржавати позитивним све до 24 месеца услед пасивног преласка мајчиних антитела током трудноће. [54]

*HBsAg* позитивне мајке могу да доје уколико је дете примило имунопрофилаксу на рођењу. У мајчином млеку се могу наћи мале концентрације тенофовира чија је биорасположивост мала и дете је изложено само малим концентрацијама лека. [8,52]

Одлука о начину порођаја доноси се искључиво на основу акушерских индикација. Инвазивне процедуре током трудноће (нпр. амниоцентеза, хориоцентеза итд) повећавају ризик за трансмисију ХБВ. Оне се могу спорвести уз претходни разговор са трудницом у коме ће јој бити објашњени ризици и користи поменутих процедура и њихов утицај на даље одлуке у вези са трудноћом. [8,55]

**Специфичности лечења хроничне ХБВ инфекције код деце**

1. **Код деце ток болести је углавном благ и већина деце не испуњава стандардне критеријуме за увођење терапије за лечење ХБВ инфекције (Б1)**
2. **Код деце која испуњавају критеријуме за лечење препорука је примена *ETV*, *TDF, TAF* и *PegIFNα* (Б2)**
3. **Код *HBeAg* позитивне деце са стално повишеним нивоом АЛТ, потребно је одређивање АЛТ свака 3 месеца током годину дана (Б1).**
4. **Антивирусну терапију треба размотрити уколико су нивои серумске АЛТ повишени током најмање 6 месеци код *HBeAg*-позитивних, односно 12 месеци код *HBeAg*-негативних како би се избегло лечење пацијената код којих је у току спонтана *HBeAg* сероконверзија (Ц1).**
5. **Терапија пегилованим интерфероном дефинисане дужине трајања је лек избора за лечење *HBeAg* позитивне деце са стално повишеним нивоом АЛТ (А1)**

|  |
| --- |
|  |
|  |
|  |

Природни ток и дугорочни исход ХБВ инфекције стечене у детињству зависи од узраста када се инфекција догодила. У случају вертикалне трансмисије хронични хепатитис Б развија се код 90% заражених, док се тај проценат смањује на 30% у случају заражавања у првих 5 година живота, односно мање од 5% код старије имунокомпетентне деце и одраслих. [56] Код деце са хроничном ХБВ инфекцијом ток болести је углавном благ и већина деце не испуњава стандардне критеријуме за увођење терапије. [8,58] Код деце која испуњавају критеријуме за лечење препорука је примена НА са високом баријером за развој резистенције *ETV*, *TDF, TAF* као и примена *PegIFNα*. Лекови који су одобрени за примену код деце за лечење хроничног Б вирусног хепатитиса и узраст за који су исти одобрени приказан је на табели 8. [57] С обзиром на то да је ентекавир одобрен за примену код деце старије од 2 године, а тенофовир код 12 година и старијих, ламивудин односно адефовир више нису препорука за лечење деце због великог ризика за настанак резистенције на ове лекове.

Табела 8. Лекови одобрени за лечење хепатитиса Б код деце

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Старост за коју је лек одобрен | Доза лека | Формулација лека |
| Пегиловани интерферон alfa-2a | ≥ 3 год | 180 µg/1.73 m2 једном недељно | Супкутана инјекција  |
| Ламивудин | ≥ 3 год | 3 mg/kg једном дневно (максимално 100 mg) | Раствор за оралну примену (5 mg/mL) или таблете (100 mg) |
| Ентекавир | ≥ 2 год | 10-30 kg: 0.015 mg/kg дневно (максимално 0.5 mg) | Раствор за оралну примену (0.05 mg/mL) или таблете (0.5 mg и 1 mg) |
| > 30 kg: 0.5 mg дневно |
| Тенофовир дисопроксил фумарат | ≥ 2 год[1](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8476329/table/T2/#T2FN1)  | 8 mg/kg дневно (максимално 300 mg) | Прашак за оралну суспензију (40 mg1 g) или таблете (300 mg) |
| ≥ 12 год[1](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8476329/table/T2/#T2FN1)  | 300 mg дневно |
| Тенофовир алафенамид | ≥ 12 год[2](https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8476329/table/T2/#T2FN2)  | 25 mg дневно | Таблете (25 mg) |

1Одобрен за узраст ≥ 2 године од стране Европске Агенције за лекове (ЕМА) и за старост преко 12 година од стране ФДА (United States Food and Drug Administration) 2 Одобрен од стране ЕМА независно од узраста за телесну масу > 35 kg. (Адаптирано из Stinco M, Rubino C, Trapani S, Indolfi G. Treatment of hepatitis B virus infection in children and adolescents. World J Gastroenterol 2021;27(36):6053-6063)

**Литература**

1. Schweitzer A, Horn J, Mikolajczyk RT, Krause G, Ott JJ. Estimations of worldwide prevalence of hronic hepatitis B virus infection: A systematic review of data published between 1965 and 2013. Lancet 2015;386:1546–1555
2. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: New estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. Vaccine 2012;30:2212–2219.
3. Coalition for global hepatitis elimination. Available at: <https://www.globalhep.org/data-profiles/countries/serbia>. Assessed on 22.1.2025.
4. Goldstein ST. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. Int J Epidemiol. 2005// 2005;34
5. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. J Hepatol 2012;57:167–185.
6. Raffetti E, Fattovich G, Donato F. Incidence of hepatocellular carcinoma in untreated subjects with chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. Liver Int 2016;36:1239–1251.
7. Varbobitis I, Papatheodoridis GV. The assessment of hepatocellular carcinoma risk in patients with chronic hepatitis B under antiviral therapy. Clin Mol Hepatol 2016;22:319–326.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 clinical practice guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67:370-398.
9. European Association for Study of LiverAsociacion Latinoamericana para el Estudio del Higado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015;63:237–264.
10. Rodemerk H, Berg T, van Bommel F. Hepatitis B treatment. In Wedemeyer, Berg, Mauss, Keitel, Rockstroh, Sarrazin. Hepatology –a clinical textbook. 11th edition 2024.
11. Papatheodoridis G.V, Idilman R. Dalekos G. N. et al. (2017) The risk of hepatocellular carcinoma decreases after the first 5 years of entecavir or tenofovir in Caucasians with chronic hepatitis B. Hepatology 2017; 66 (5), 1444–1453.
12. Papatheodoridis, G. V., Chan, H. L.-Y., Hansen, B. E., Janssen, H. L. A. & Lampertico, P. (2015) Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: assessment and modification with current antiviral therapy. J Hepatol 2015; 62:956-967.
13. Marcellin, P., Gane, E. & Buti, M. et al. (2013) Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet (London, England) 381 (9865), 468–475
14. WHO. Guidelines for the prevention, diagnosis, care and treatment for people with chronic hepatitis B infection 2024.
15. Terrault NA, Bzowej NH, Chang K-M, Hwang JP, Jonas MM, Murad MH, et al. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. Hepatology 2016;63:261–283.
16. Lok AS, McMahon BJ, Brown RS, Wong JB, Ahmed AT, Farah W, et al. Antiviral therapy for chronic hepatitis B viral infection in adults: A systematic review and meta-analysis. Hepatology 2016;63:284–306
17. Papatheodoridis GV, Manolakopoulos S, Liaw YF, Lok A. Follow-up and indications for liver biopsy in HBeAg-negative chronic hepatitis B virus infection with persistently normal ALT: A systematic review. J Hepatol 2012;57:196–202.
18. Chang, T.-T., Liaw, Y.-F. & Wu, S.-S. et al. (2010b) Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. Hepatology 52 (3), 886–89.
19. Zoulim F, Locarnini S. Optimal management of chronic hepatitis B patients with treatment failure and antiviral drug resistance. Liver Int 2013;33:116–124.
20. Zoulim F, Locarnini S. Management of treatment failure in chronic hepatitis B. J Hepatol 2012;56:S112–S122
21. Chen X, Chen X, Chen W, Ma X, Huang J, Chen R. Extended peginterferon alfa-2a (Pegasys) therapy in Chinese patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. J Med Virol 2014;86:1705–1713.
22. Marcellin P, Bonino F, Yurdaydin C, Hadziyannis S, Moucari R, Kapprell HP, еt al. Hepatitis B surface antigen levels: Association with 5-year response to peginterferon alfa-2a in hepatitis B e-antigen-negative patients. Hepatol Int 2013;7:88–97.
23. Wang FY, Li B, Li Y, Liu H, Qu WD, Xu HW, et al. Entecavir for patients with hepatitis b decompensated cirrhosis in China: a meta-analysis. Sci Rep 2016;6:32722.
24. Zhang X, Liu L, Zhang M, Gao S, Du Y, An Y, et al. The efficacy and safety of entecavir in patients with chronic hepatitis B- associated liver failure: a meta-analysis. Ann Hepatol 2015;14:150–160.
25. Miquel M, Núñez Ó, Trapero-Marugán M, Díaz-Sánchez A, Jiménez M, Arenas J, et al. Efficacy and safety of entecavir and/or tenofovir in hepatitis B compensated and decompensated cirrhotic patients in clinical practice. Ann Hepatol 2013;12:205–212
26. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents 2016. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>
27. Lampertico P, Maini M, Papatheodoridis G. Optimal management of hepatitis B virus infection – EASL Special Conference. J Hepatol 2015;63:1238–1253.
28. Wendon J, Cordoba Ј, Dhawan A, Larsen FS, Manns M, Nevens F, Samuel D, Simpson KJ, Yaron I, Bernardi M. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol 2017; 66:1047-1081.
29. Jochum C, Maischack F, Anastasiou OE, Verheyen J, Timm J, Bechmann L, et al. Treatment of fulminant acute Hepatitis B with nucles(t)id analogues is safe and does not lead to secondary chronification of Hepatitis B. Z Gastroenterol 2016;54:1306–1311
30. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol 2016;64:433–485.
31. Fox AN, Terrault NA. The option of HBIG-free prophylaxis against recurrent HBV. J Hepatol 2012;56:1189–1197.
32. Wang P, Tam N, Wang H, Zheng H, Chen P, Wu L, et al. Is hepatitis B immunoglobulin necessary in prophylaxis of hepatitis B recurrence after liver transplantation? A meta-analysis. PLoS One 2014;9 e104480.
33. Fernández I, Loinaz C, Hernández O, Abradelo M, Manrique A, Calvo J, et al. Tenofovir/entecavir monotherapy after hepatitis B immunoglobulin withdrawal is safe and effective in the prevention of hepatitis B in liver transplant recipients. Transpl Infect Dis 2015;17:695–701.
34. Roche B, Samuel D. Withdrawal of posttransplant hepatitis B virus prophylaxis: A blind test. Liver Transpl. 2016;22:1183–5. doi: 10.1002/lt.24511.
35. Faria LC, Gigou M, Roque-Afonso AM, Sebagh M, Roche B, Fallot G. et al. Hepatocellular carcinoma is associated with an increased risk of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. Gastroenterology. 2008;134:1890–9; quiz 2155. doi: 10.1053/j.gastro.2008.02.064.
36. Ayoub WS, Martin P, Bhamidimarri KR. Hepatitis B Virus Infection and Organ Transplantation. Gastroenterol Hepatol. 2018;14:33–40.
37. Visag-Castillo V. Mini-review. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Rev Med Hosp Gen Méx 2018; 81(2):97---101.*
38. British *T*ransplantation Society Guidelines. Guidelines for Hepatitis B & Solid Organ Transplantation. 1st Edition,2018. Available at: [https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/03/BTS\_HepB\_Guidelines\_FINAL\_09.03.18.pdf](https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2018/03/BTS_HepB_Guidelines_FINAL_09.03.18.pdf%20) Assessed on 22.1.25.
39. Saab S, Waterman B, Chi AC, Tong MJ. Comparison of different immunoprophylaxis regimens after liver transplantation with hepatitis B core antibody positive donors: a systematic review. Liver Transpl 2010; 16: 300-7.
40. Mutimer DJ. Prevention of de novo hepatitis B infections: more seems no better. Liver Transpl 2010; 16: 256-8.
41. Fabrizi F, Martin P, Messa P. Novel perspectives on the hepatitis B virus vaccine in the chronic kidney disease population. Int J Artif Organs 2015;38:625–631.
42. Lindemann M, Zaslavskaya M, Fiedler M, Wilde B, Heinemann FM, Heinold A, et al. Humoral and cellular responses to a single dose of fendrix in renal transplant recipients with non-response to previous hepatitis B vaccination. Scand J Immunol 2017;85:51–57.
43. Cholongitas E, Tziomalos K, Pipili C. Management of patients with hepatitis B in special populations. World J Gastroenterol 2015;21:1738–1748
44. Gajurel K, Stapleton JT. Hepatitis viruses in kidney transplantation. Semin Nephrol 2016;36:386–396
45. Yap DY, Yung S, Tang CS, Seto WK, Ma MK, Mok MM, et al. Entecavir treatment in kidney transplant recipients infected with hepatitis B. Clin Transplant 2014;28:1010–1015.
46. Chan HL, Fung S, Seto WK, Chuang W-L, Chen C-Y, Kim HJ, et al. Tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of HBeAg-positive chronic hepatitis B virus infection: a randomised, double-blind,phase 3, non-inferiority trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016;1:185–195.
47. Koffas A, Dolman GE, Kenedy PTF. Hepatitis B reactivation in patients treated with immunosuppressive drugs: a practical guide for clinicians. Clin Med 2018; 18(3):212-8.
48. Lau G, Yu ML, Wong G, Thompson A, Ghazinian H, Hou JL, et al. APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy. Hepatol int 2021:1-18.
49. Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology 2018:67:1560-99.
50. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated CDC recommendations for the management of hepatitis B virus infected health-care providers and students

MMWR Recomm Rep. 2012; 61:1-12.

1. Gerlich WH. Reduction of infectivity in chronic hepatitis B virus carriers among healthcare providers and pregnant women by antiviral therapy. Intervirology 2014;57:202–211.
2. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Martina L. Badell, MD; Malavika Prabhu, MD; Jodie Dionne, MD; Alan T. N. Tita, MD, PhD; and Neil S. Silverman, MD; SMFM Publications Committee. Society for Maternal-Fetal Medicine

Consult Series #69: Hepatitis B in pregnancy: updated guidelines. Available at: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378(23)02173-7/pdf](https://www.ajog.org/article/S0002-9378%2823%2902173-7/pdf) Assessed on 14.2.2025.

1. Liu J, Wang J, Jin D, Qi C, Yan T, Cao F, et al. Hepatic flare after telbivudine withdrawal and efficacy of postpartum antiviral therapy for pregnancies with chronic hepatitis B virus. J Gastroenterol Hepatol 2017;32:177–183.
2. CDC: Clinical overview of perinatal hepatitis B. Available at: [https://www.cdc.gov/hepatitis-b/hcp/prenatal-provider-overview/index.html Assessed on 14.2.2025](https://www.cdc.gov/hepatitis-b/hcp/prenatal-provider-overview/index.html%20Assessed%20on%2014.2.2025).
3. Society for Maternal-Fetal M, Dionne-Odom J, Tita AT, Silverman NS. #38: Hepatitis B in pregnancy screening, treatment, and prevention of vertical transmission. Am J Obstet Gynecol. Jan 2016;214(1):6–14.
4. McMahon BJ, Alward WL, Hall DB, Heyward WL, Bender TR, Francis DP, Maynard JE. Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of the carrier state. J Infect Dis 1985;151:599–603.
5. Stinco M, Rubino C, Trapani S, Indolfi G. Treatment of hepatitis B virus infection in children and adolescents. World J Gastroenterol 2021;27(36):6053-6063.
6. Sokal ЕM, Paganelli M, Wirth S, Socha P, Vajro P, Lacaille F, et al. Management of chronic hepatitis B in childhood: ESPGHAN clinical practice guidelines. Journal of Hepatology 2013; 59 (4): 814 – 829.

**Терапија хепатитис Ц вирусне инфекције**

**Жељко Мијаиловић**

**Увод**

Примарни циљ лечења је излечење хепатитис Ц вирусне (ХЦВ) инфекције, односно постизање трајног или стабилног вирусолошког одговора (СВО), дефинисаног као недектабилност ХЦВ рибонуклеинске киселине (РНК), након завршеног лечења. Рецидив инфекције се јавља у мање од 0,2% случајева, након шестомесечног периода праћења. СВО је генерално повезан са нормализацијом трансаминаза и побољшањем или регресијом некроинфламације и фиброзе, те побољшањем функције јетре. Ризик од хепатоцелуларног карцинома (ХЦЦ) и морталитета узрокованог болешћу јетре, значајно се смањује, али не и елиминише. Ово нарочито важи за пацијенате са цирозом јетре који елиминишу ХЦВ. У поређењу са пацијентима који елиминишу ХЦВ, нелечени пацијенти и лечени који не постигну СВО, посебно у присуству коморбидитета (метаболички синдром, конзумирање алкохола и/или истовремена инфекција вирусом хепатитиса Б), ризик је значајно већи [1]. ХЦВ инфекција је такође удружена са бројним екстрахепатичким манифестацијама (ЕХМ), али елиминација вируса редукује морталитет узрокован њима [2]. Терапијски режими лечења ХЦВ у Србији су приказани на Табели 1.

**Табела 1.** Доступни терапијски протоколи у Републици Србији

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Назив лека** | **Дозни облик** | **Дозирање**  |
| Софосбувир/велпатасвир | Таблета-садржи 400 mg софосбувира и 100 mg велпатасвира | 1 таблета, једанпут дневно |
| Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир | Таблета-садржи 400 mg софосбувира, 100 mg велпатасвира и 100 mg воксилапревира | 1 таблета, једанпут дневно, са храном |
| Глекапревир/пибрентасвир | Таблета-садржи 100 mg глекапревира и 40 mg пибрентасвира | 3 таблета, једанпут дневно, са храном |
| Гразопревир/елбасвир | Таблета-садржи 100 mg гразопревира и 50 mg елбасвира | 1 таблета, једанпут дневно |

**Циљ терапије**

**1. Излечењем ХЦВ инфекције постиже се спречавање компликација хроничне болести јетре и екстрахепатичких манифестација, побољшање квалитета живота, уклањање стигматизације и даље преношење ХЦВ (А1).**

Циљ терапије је излечење ХЦВ како би се:

А) спречиле компликације узроковане болешћу јетре и ванхепатичним болестима (укључујући некроинфламацију јетре, фиброзу, цирозу, декомпензацију цирозе, ХЦЦ, тешке ЕХМ и смрт)

Б) побољшао квалитет живота и уклонила стигма и изолација ових особа

В) спречио даљи пренос ХЦВ (лечење као превенција).

**Крајња тачка терапије**

**1. Крајња тачка терапије представља постизање СВО 12 и 24 недеље од завршетка антивирусне терапије (А1).**

Представља постизање СВО, који се дефинише као недетектабилна ХЦВ РНК у плазми пацијента 12 или 24 недеље по завршетку терапије, одређивана сензитивним молекуларним тестом са доњим лимитом детекције виремије ≤15 IU/mL. И СВО12 и СВО24 су прихваћени као крајње тачке терапије од стране регулаторних тела у Европи и Сједињеним Америчким Државама, с обзиром на то да је њихова подударност преко 99% [3]**.** Код пацијената са узнапредовалом фиброзом (*METAVIR* скор Ф3) и цирозом (*METAVIR* скор Ф4), мора се наставити надзор над ХЦЦ јер ће СВО смањити, али не и потпуно елиминисати ризик од ХЦЦ.

**Индикације за лечење**

**1. Саветује се лечење свих претходно нелечених или неуспешно лечених пацијента са ХЦВ инфекцијом, без одлагања (A1).**

**2. Лечење се генерално не препоручује код пацијента са ограниченим животним веком због коморбидитета, који нису повезани са болешћу јетре (Б2).**

И поред општеприхваћеног става свих удружења за болести јетре да све особе са ХЦВ инфекцијом треба лечити, посебно се истиче да је хитно потребно лечење за следеће особе:

* код пацијената са узнапредовалом фиброзом или цирозом јетре (*METAVIR* скор Ф2, Ф3 или Ф4), укључујући компензовану (*Child-Pugh А*) и декомпензовану (*Child-Pugh B/C*) цирозу јетре
* код пацијената са клинички значајним ЕХМ (нпр. симптоматски васкулитис повезан са мешовитом криоглобулинемијом повезаном са ХЦВ, ХЦВ-ом узрокована нефропатија и нон-Хочкин Б ћелијски лимфом)
* код пацијената са рецидивом ХЦВ инфекције након трансплантације јетре
* код пацијената са ризиком од брзог развоја болести јетре због истовремених коморбидитета (након трансплантације не-јетрених солидних органа или матичних ћелија, хепатитис Б вирусне - ХБВ и вирусом хумане имунодефицијенције - ХИВ коинфекцијама, дијабетес мелитус)
* код особа које су у ризику од инфицирања ХЦВ (особе које конзумирају наркотике интравенским путем, мушкарци који имају сексуалне односе са мушкарцима - МСМ, жене у репродуктивном периоду које желе да затрудне, пацијенти на хемодијализи, затвореници)

**Контраиндикације за лечење:**

**1. Контраиндикована је истовремена употреба одређених лекова који индукују цитохром П450 и П гликопротеин као што су: карбамазепин, фенитоин и фенобарбитон (А1).**

Примена наведених лекова контраиндикована је са свим терапијским режимима, јер значајно смањују концентрацију директно делујућих антивирусних агенаса (ДАА), односно антивирусних лекова за лечење хепатитиса Ц.

**2. Режими лечења који садрже инхибиторе ХЦВ протеазе контраиндиковани су код пацијената са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*) и код пацијената са претходним епизодама декомпензације (A1).**

Лекови из групе инхибитора протеазе који се налазе у режимима лечења у Србији су: гразопревир, глекапревир или воксилапревир.

**Процена пре започињања терапије**

**1. Пре започињања терапије мора бити процењена тежина болести јетре као и базални вирусолошки параметри у циљу утврђивања који би био најоптималнији терапијски режим (A1).**

Пре започињања антивирсног лечења неопходно је идентификовати пацијенте сa цирозом јетре. Код ових пацијента поједини терапијски режими морају се посебно прилагодити, а посттерапијски надзор над ХЦЦ је обавезан. Такође, то исто важи и за пацијенте са узнапредовалом фиброзом (*METAVIR* скор Ф3).

Стадијум фиброзе иницијално мора бити процењен неинвазивним методама као што је мерење еластографије јетре или серумских биомеркера, укључујући *APRI* или *FIB 4* скорове, који су прилично јефтини и поуздани [4]. Биопсија јетре треба да буде резервисана само за случајеве када постоји несигурност или потенцијална, додатна етиологија (нпр. метаболички синдром, алкохолна болест јетре, аутоимуна болест јетре). Неинвазивне методе за процену стадијума фиброзе не би требало користити након терапије, јер у тој ситуацији процене нису поуздане.

**2. Неопходно је утврдити присуство евентуалних коморбидитета везаних за јетру (A1).**

Сви пацијенти треба да буду тестирани на *HBsАg*, анти*-HBc*, анти*-HBs*, анти*-*ХИВ и укупна анти*-*ХАВантитела.

**3. Потребно је предложити и спровести вакцинацију против ХБВ и хепатитис А вируса (ХАВ) код неимуних пацијената (A1).**

**4. Потребно је проценити употребу алкохола и психоактивних супстанци (ПАС) уз посебно саветовање (A1).**

**5. Потребно је утврдити присуство ЕХМ и сагледати бубрежну функцију (одређивање нивоа креатинина и јачине гломерулске филтрације - *eGFR*) (A1).**

**Одређивање генотипа ХЦВ пре започињања терапије ДАА**

**1. Одређивање генотипа ХЦВ пре започињања лечења није неопходно уколико се примењују пангенотипски прптоколи (А1).**

**2. Одређивање подтипова ХЦВ би могло помоћи у опредељивању за најоптималнији терапијски режим (Б1).**

Лечење пангенотипским протоколима, какви су софосбувир/велпатасвир и глекапревир /пибрентасвир, може се започети и без одређивања генотипа и подтипа, са великом вероватноћом успешног исхода лечења. У срединама где је одређивање генотипа и субтипа могуће, препорука је да се процедура изводи ради идентификковања пацијената који би имали највећу корист применом адекватног терапијског протокола. Мигранти који потичу из земаља у којима су заступљени подтипови ХЦВ који су нешто тежи за лечење, могу имати користи од одређивања генотипа и подтипа. На тај начин би се идентификовали подтипови ХЦВ који су отпорни на деловање инхибитора *NS5А* полимеразе (1л, 4р, 3б, 3г, 6у, 6в и неки други неодређени подтипови), што би могло да побољша ефикасност примењене терапије [5,6].

**Испитивање резистенције ХЦВ**

**1. Испитивање резистенције ХЦВ пре примене прве линије ДАА се не препоручује (A1)**.

У срединама где се примењују терапијски протоколи за које је неопходно претходно испитивање резистенције и где су доступни наведене тестови (нарочито испитивање резистенције ХЦВ на инхибиторе *NS5А* полимеразе, са распоном аминокиселина 23-94), препоручује се њихова примена [7].

**Процена интерреакције међу лековима пре запичињања терапије**

**1. Неопходна је темељна процена ризика од интерреакција међу лековима пре започињања примене ДАА као и након започињања лечења, због неопходности коадминистрације других медикамената у периоду лечења (А1).**

У циљу испитивања интерреакције међу лековима кључна интернет база за ове информације, која се може користити, налази се на веб адреси: [*www.hepdruginteractions.org*](http://www.hepdruginteractions.org).

**2. Интерреакције међу лековима су кључни фактор о коме треба водити рачуна при лечењу ХЦВ/ХИВ коинфицираних пацијената (А1).**

Посебну пажњу треба посветити антиретровирусним лековима који су контраиндиковани, који се не препоручују или захтевају модификацију дозе када се примењују заједно са одређеним протоколима ДАА.

**3. Пацијенте треба едуковати о важности придржавања терапије, придржавајући се препорука за дозирање и пријављујући употребу других прописаних лекова, лекова који се купују без рецепта, лекова купљених путем интернета и употребе супстанци за забаву и рекреацију (A1).**

А. Софосбувир/велпатасвир

Лекови који стимулишу П гликопротеин и цитохром П као што су рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенобарбитон, фенитоин, су контраиндиковани (смањење концентрације лекова у комбинацији и лошији терапијски ефекат). Треба избегавати инхибиторе протонске пумпе током лечења овим терапијским режимом. Ако се сматра потребним, софосбувир/велпатасвир треба давати са храном и узимати 4 сата пре инхибитора протонске пумпе, са максималном дозом омепразола до 20 mg. Софосбувир/велпатасвир се може примењивати са већином антиретровиралних лекова (изузетак су ефавиренз, етравирин и невирапин). Пацијенти, који примају тенофовир дизопроксилфумарат (*TDF)*, нарочито у комбинацији са фармакокинетским модификаторима (ритонавир, кобицистат), захтевају праћење бубрежне функције [8].

Б. Софосбувир/велпатасвир/воксилапревир

Контраиндикована је примена росувастатина, због деветнаестоструког повећања нивоа статина у плазми. Не препоручује се примена метотрексата, митоксантрона, иматиниба, иринотекана, лапатиниба, сулфасалазина и топотекана (*BCRP* супстрати). Контраиндикована је и примена дабигатрана због троструког пораста концентрације. Дигоксин, тикагрелор и карведилол се примењују уз опрез (супстрати П-гликопротеина). Такође водити рачуна код примене циклоспорина (*ОАТP1B*) - повећава 19 пута ниво воксилапреивира; или супстрата *ОАТP1B* - едоксабан (пораст инфибитора фактора *Xа*). Ни једна од ових комбинација се не препоручује.

Јаки индуктори П гликопротеина и цитохрома П (рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитон) су контраиндиковани, због смањивања концентрације лекова из комбинације. За умерене индукторе П гликопротеина и цитохрома П (модафинил, ефавиренз, оксакарбазепин и други), не препоручује се њихова примена. За жене у генеративном добу, контраиндикована је примена контрацептива базираних на етинилестрадиолу, због ризика од пораста АЛТ. Примена контрацептива, базираних на прогестерону је дозвољена. Уколико је потребно може се применити са инхибиторима протонске пумпе и то 4 сата пре примене инхибитора протонске пумпе (са храном), ако је могуће. Не препоручује се комбинација овог терапијског режима са лековима који се користе за лечење ХИВ инфекције (ефавиренз, етравирин, невирапин, атанзавир/ритонавир и лопинавир/ритонавир). Пацијентима који примају *TDF* треба контролисати бубрежну фукцију.

Ц. Глекапревир/пибрентасвир

Контраиндикована је примена дабигатрана (због пораста концентрације у серуму од 2,4 пута), росувастатина (смањење дозе), атровастатина и симвастатина (П-гп*, BCRP, OATP1B1/3*). Контраиндикована је примена јаких индуктора П-гп и цитохрома П3 (рифампицин, рифабутин, карбамазепин, фенобарбитон, фенитоин). Не препоручује се примена умерено потентних индуктора П-гп и цитохрома П3 (оксакарбазепин, езликарбазепин). Циклоспорин, дарунавир и ритонавир могу повећати концентрације глекапревира, те је посебан посебан опрез. За жене у генеративном добу, контраиндикована је примена контрацептива базираних на етинилестрадиолу, због ризика од пораста АЛТ. Примена контрацептива, базираних на прогестерону је дозвољена. Као и код сваког ДАА протокола, мора се размотрити преиспитивање потребе за инхибитором протонске пумпе. Њихова примена не утиче на појаву СВО. Контраиндикована је примена са протоколима за лечење ХИВ инфекције базираних на атаназавиру. Не препоручује се комбиновање са протоколима за лечење ХИВ инфекције базираних на примени инхибитора ХИВ-протеазе.

Д. Гразопревир/елбасвир

Потенцијални утицај на друге лекове је мали. Контраиндикована је коадминистрација карбамазепина, фенитоина, ефавиренза, етравирина, бозентана, модафинила. Јаки инфибитори цитохром П3А (антифунгални азоли, јачи протеазни инхибитори) су контраиндиковани или се не препоручују. Опрез при комбиновању са лековима који се метаболишу преко цитохром П3А или П гликопротеина (такролимус, неки статини, дабигатран, тикагрелор, кутиапин).

**Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената без цирозе ила са компензованом цирозом (*Child-Pugh A*)**

**Општи принципи лечења ових пацијената**

**1. У лечењу свих пацијената од хроничног хепатитиса Ц препоручује се примена режима који укључују искључиву примену ДАА (А1).**

Због своје ефикасности, безбедности, толерабилности и лакоће примене, за лечење ових пацијената препоручују се терапијски режими са ДАА (без примене пегилованог *IFNα* и рибавирина) [9,10,11,12,13]. Ту спадају пацијенти који раније никада нису лечени због хроничног хепатитиса Ц као и они који су раније неуспешно лечени (пегиловани *IFNα* и рибавирин; пегиловани *IFNα*, рибавирин и софосбувир или софосбувир и рибавирин). Следећи пангенотипски режими се препоручују за лечење пацијената инфицираних ХЦВ према доле наведеним препорукама:

* Комбинација софосбувира (400 mg) и велпатасвира (100 mg), једна таблета, примењује се једанпут дневно.
* Комбинација глекапревира (300 mg) и пибрентасвира (120 mg), три таблете (свака садржи 100 mg глекапревира и 40 mg пибрентасвира), примењују се једанпут дневно са храном.
* Комбинација софосбувира (400 mg), велпатасвира (100 mg) и воксилапревира (100 mg), једна таблета, примењује се једанпут дневно са храном.
* Непангенотипска комбинација гразопревира (100 mg) и елбасвира (50 mg), једна таблета, примењује се једанпут дневно, примењује се за лечење пацијената са генотипом 1б.

**2. Исти режими лечења треба да се користе код пацијената са ХЦВ/ХИВ-коинфекцијом, као и код пацијената без ХИВ инфекције, јер су вирусолошки резултати терапије идентични (A1).**

**3. Могу се користити генерички лекови, под условом да добављач испуњава и гарантује контролу квалитета (A1).**

**Поједностављено лечење хроничног хепатитиса Ц (без генотипизације и подтипизације) режимом пангенотипских лекова, код пацијената без цирозе или са компензованом (*Child-Pugh А*) цирозом**

**1. Процена пацијената пре лечења може бити ограничена на доказ о ХЦВ виремији и утврђивање присуства или одсуства цирозе неинвазивном методом (А1).**

**2. Треба пажљиво проверити могуће интеракције лекова и применити модификације дозе када је то потребно (A1).**

**3. Одређивање виремије на крају лечења није неопходно (Б1).**

Пацијенти који раније нису лечени, без цирозе или са компензованом цирозом (*Child-Pugh А*) и раније неуспешно лечени пацијенти без цирозе могу да се лече без испитивања генотипа / подтипа било са:

* комбинацијом софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, током 12 недеља **(Б1)**, или
* комбинацијом глекапревира и пибрентасвира, у фиксним дозама, током 8 недеља **(Б1)**.

Пацијенти који су раније неуспешно лечени, са компензованом цирозом (*Child-Pugh А*), треба да се лече без испитивања генотипа / подтипа било са:

* комбинацијом софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, током 12 недеља или
* комбинацијом глекапревира и пибрентасвира, у фиксним дозама, током 12 недеља

С обзиром на високе стопе СВО12 које се очекују са овим режимима, у свим групама пацијената уколико се придржавају протокола лечења, тестирање на СВО се може изоставити (осим код пацијената са ризичним понашањем и ризиком од реинфекције, којима је потребно тестирање 12 недеља након завршетка лечења и сваке године након тога, кад год је могуће).

**Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената без цирозе или са компензованом (*Child-Pugh А*) цирозом, зависно од генотипа/подтипа**

**1. У срединама где је одређивање генотипа и подтипа ХЦВ доступно и приступачно и не ограничава приступ лечењу, ове информације остају корисне за оптимизацију вирусолошких резултата терапије ХЦВ инфекције (A1).**

Пацијенте који раније нису били лечени и / или који су раније неуспешно лечени, а
инфицирани су ХЦВ генотиповима 1а, 1б, 2, 4, 5 или 6, без
цирозе, треба лечити:

* комбинацијом софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, током 12 недеља, или
* комбинацијом глекапревира и пибрентасвира, у фиксним дозама, током 8 недеља.

Пацијенте, који раније нису били лечени а инфицирани ХЦВ генотиповима
1а, 1б, 2, 4, 5 или 6, са компензованом цирозом (*Child-Pugh А*)треба лечити:

* комбинацијом софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, током 12 недеља, или
* комбинацијом глекапревира и пибрентасвира, у фиксним дозама, током 8 недеља

Пацијенте, који су раније неуспешно лечени, а инфицирани су ХЦВ, генотиповима 1а, 1б, 2, 4, 5 или 6, са компензованом цирозом (*Child-Pugh А*), треба лечити:

* комбинацијом софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, током 12 недеља, или
* комбинацијом глекапревира и пибрентасвира, у фиксним дозама, током 12 недеља.

Пацијенте, који раније нису били лечени, инфицирани ХЦВ генотипом 3, без цирозе, треба лечити:

* комбинацијом софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, током 12 недеља, или
* комбинацијом глекапревира и пибрентасвира, у фиксним дозама, током 8 недеља.

Пацијенте, који су раније неуспешно лечени, инфицирани ХЦВ, генотипом 3, без цирозе, треба лечити:

* комбинацијом софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, током 12 недеља, или
* комбинацијом глекапревира и пибрентасвира, у фиксним дозама, током 12 недеља.

Пацијенте, који раније нису били лечени, инфицирани ХЦВ генотипом 3, са компензованом цирозом (*Child-Pugh А*), треба лечити:

* комбинацијом софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, у комбинацији са рибавирином, дозираном према телесној тежини (за пацијенте до 75 kg, 1000 mg; за пацијенте >75 kg, 1200 mg), током 12 недеља, или
* комбинацијом софосбувира, велпатасвира и воксилапревира, у фиксним дозама, током 12 недеља, или
* комбинацијом глекапревира и пибрентасвира, у фиксним дозама, током 12 недеља.

Пацијенте, који су раније неуспешно лечени, инфицирани ХЦВ генотипом 3, са компензованом цирозом (*Child-Pugh А*), треба лечити:

* комбинацијом софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, у комбинацији са рибавирином, дозираном према телесној тежини (за пацијенте до 75 kg, 1000 mg; за пацијенте >75 kg, 1200 mg), током 12 недеља, или
* комбинацијом софосбувира, велпатасвира и воксилапревира, у фиксним дозама, током 12 недеља, или
* комбинацијом глекапревира и пибрентасвира, у фиксним дозама, током 16 недеља.

Ако се испитивање резистенције изводи пре почетка терапије, код пацијената који раније нису лечени и код пацијената који су раније неуспешно лечени, инфицираних ХЦВ, генотипом 3, са компензованом цирозом (*Child-Pugh А*), само пацијенте са *NS5А* *Y93H RAS* на почетку, треба лечити:

* комбинацијом софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, у комбинацији са рибавирином, дозираном према телесној тежини (за пацијенте до 75 kg, 1000 mg; за пацијенте >75 kg, 1200 mg), током 12 недеља, или
* комбинацијом софосбувира, велпатасвира и воксилапревира, у фиксним дозама, током 12 недеља.

Пацијентe без *NS5А Y93H RAS* треба лечити само:

* комбинацијом софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, током 12 недеља**.**

Пацијенти који раније нису лечени као и они који су раније неуспешно лечени, инфицирани ХЦВ, генотипом 1б, без цирозе или са компензованом цирозом (*Child- Pugh А*), могу се лечити:

* комбинацијом гразопревира и елбасвира, у фиксним дозама, током 12 недеља.

У срединама у којима је анализа секвенци *NS5А* региона помоћу популационог или дубоког секвенцирања доступна и приступачна, пацијенти заражени подтиповима 1л, 4р, 3б, 3г, 6у и 6в и пацијенти заражени другим ретким подтиповима који садрже једну или више од једне *РАС* (са резистенцијом повезане супституције), за које је познато да пружају резистенцију на инхибиторе *NS5А*, лече се:

* комбинацијом софосбувира, велпатасвира и воксилапревира, у фиксним дозама, током 12 недеља (још увек чекамо податке са двојним, пангенотипским режимима).

**Лечење пацијената са хроничним хепатитисом Ц и декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*), са или без индикација за трансплантацију јетре**

**Општи принципи лечења пацијената са хроничним хепатитисом Ц и декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*) и компензованом цирозом (*Child-Pugh А*) са претходним епизодама декомпензације**

**1. Пацијенте са ХЦВ инфекцијом и декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*), треба лечити у специјализованим центрима у којима постоји реална могућност за спровођење трансплантације јетре (А1).**

**2. Контраиндикована је примена режима који садрже инхибиторе протеаза (А1).**

Потребно је пажљиво праћење ових пацијената током лечења, са могућношћу прекида терапије уколико дође до погоршања декомпензације. Режими који садрже инхибиторе протеазе су контраиндиковани код пацијената са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*), и код пацијената са компензованом цирозом (*Child-Pugh А*), са претходним епизодама декомпензације.

Пацијенате са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*), и пацијенате са компензованом цирозом (*Child-Pugh А*), са претходним епизодама декомпензације, требало би лечити:

* комбинацијом софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, у комбинацији са рибавирином, дозираном према телесној тежини (за пацијенте до 75 kg, 1000 mg; за пацијенте >75 kg, 1200 mg), током 12 недеља.

Код пацијената са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*), рибавирин се може започети у дози од 600 mg дневно, а доза се накнадно прилагођава у зависности од толеранције лека.

Пацијенти са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*) и пацијенти са компензованом цирозом (*Child-Pugh А*), са претходним епизодама декомпензације, са контраиндикацијама за употребу рибавирина или са лошом толеранцијом на рибавирин у току лечења, треба да добију:

* комбинацију софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, током
24 недеље, без рибавирина.

**Лечење пацијената са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*), са или без индикације за трансплантацију јетре**

**1. Пацијенте са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*), који нису на листи чекања за трансплантацију јетре и без истовремених коморбидитета који би могли утицати на њихово преживљавање, треба хитно лечити (A1).**

**2. Пацијенте са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*), без ХЦЦ, који чекају трансплантацију јетре, са *MELD* скором <18-20, треба лечити пре трансплантације јетре (A1).**

Пацијенте са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*) и индикацијом за лечење ДАА, треба лечити:

* комбинацијом софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, у комбинацији са рибавирином, дозираном према телесној тежини (за пацијенте до 75 kg, 1000 mg; за пацијенте >75 kg, 1200 mg), током 12 недеља. Почетна доза рибавирина је 600 mg а затим се прилагођава у зависности од толеранције на лек [14].

Пацијенте са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*) и индикацијом за лечење ДАА, који имају контраиндикацију за примену рибавирина или су показали лошу толеранцију на рибавирин у току лечења, треба лечити:

* комбинацијом софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, током
24 недеље, без рибавирина.

Пацијенте са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*), без ХЦЦ, који чекају трансплантацију јетре, са *MELD* скором ≥18-20, треба најпре трансплантирати без антивирусног лечења, а ХЦВ инфекцију лечити након трансплантације јетре. Ако време чекања на листи за трансплантацију пређе 6 месеци, пацијенте са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*), без ХЦЦ, који чекају трансплантацију јетре са *MELD* скором ≥18-20 треба лечити пре трансплантације, a у зависности од локалних могућности.

**Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената који су примили трансплантат солидног органа (укључујући и јетру)**

**Лечење хепатитиса Ц код ХЦВ позитивног примаоца трансплантата јетре са постратрнаплатацијским рецидивом ХЦВ инфекције**

**1. Сви пацијенти са посттраансплатацијским рецидивом ХЦВ инфекције морају бити лечени, што је пре могуће (A1).**

Након трансплантације јетре у случају ХЦВ инфекције лечење треба започети што је пре могуће, када се опште стање пацијент стабилизује (обично након прва 3 месеца од трансплантације). Проласком времена смањује се шанса за постизање СВО код пацијената са узнапредовалом посттрансплантацијском болешћу јетре. Фиброзирајући холестатски хепатитис или присуство умерене до тешке фиброзе или портне хипертензије, захтевају ургентно антивирусно лечење.

Пацијенте са рецидивом ХЦВ инфекције након трансплантације, без цирозе или са компензованом цирозом (*Child-Pugh А*), треба лечити:

* комбинацијом софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, током 12 недеља (без потребе за прилагођавањем дозе имуносупресива)
* комбинацијом глекапревира и пибрентасвира, у фиксним дозама, током 12 недеља (са потребом праћења нивоа имуносупресива и прилагођавања, по потреби, током и након завршетка лечења).

Пацијенте са посттрансплантацијским рецидивом ХЦВ и са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*), треба лечити:

* комбинацијом софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, у комбинацији са рибавирином, дозираном према телесној тежини (за пацијенте до 75 kg, 1000 mg; за пацијенте >75 kg, 1200 mg), током 12 недеља. Почетна доза рибавирина је 600 mg а затим се прилагођава у зависности од толеранције на лек.

Пацијенте са посттрансплантацијским рецидивом ХЦВ и са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*), са контраиндикацијом за примену рибавирина или лошом толеранцијом на рибавирин у току лечења, треба лечити:

* комбинацијом софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, током
24 недеље, без рибавирина.

**Лечење хепатитиса Ц код ХЦВ позитивних реципијената солидних органа (али не и јетре)**

**1. Примаоце трансплантата солидних органа, укључујући трансплантацију бубрега, срца, плућа, панкреаса или танког црева, треба лечити од ХЦВ инфекције пре или после трансплантације (A1).**

Пре трансплантације бубрега, плућа, срца, панкреаса или танког црева, пацијенти који су на листи чекања, могу се лечити ДАА, према општим препорукама (претходно наведеним).

После трансплантације бубрега, плућа, срца, панкреаса или танког црева, пацијенте треба лечити:

* комбинацијом софосбувира и велпатасвира, у фиксним дозама, током 12 недеља (без потребе за прилагођавањем дозе имуносупресива)
* комбинацијом глекапревира и пибрентасвира, у фиксним дозама, током 12 недеља (са потребом праћења нивоа имуносупресива и прилагођавања, по потреби, током и након завршетка лечења) [15].

**Лечење хепатитиса Ц код ХЦВ негативних примаоца ХЦВ позитивног трансплантата органа**

**1. Органе анти-ХЦВ антитела позитивних и ланчаном реакцијом полимеризације (*PCR*)детектованихХЦВ РНК позитивних даваоца треба трансплантирати *PCR* ХЦВ РНК позитивним примаоцима (Б1).**

**2. Могућа је и трансплантација ХЦВ РНК позитивних органа ХЦВ РНКнегативномпримаоцу, али под условом да то дозвољавају локални прописи, се добије ригорозна сагласност и да буде загарантована брза ДАА терапија након трансплантације (Б1).**

**3. Коришћење ХЦВ РНКпозитивног графта јетре са умереном (Ф2) или тешком фиброзом јетре (Ф3) се не препоручује (Б2).**

Лечење ХЦВ инфекције у ХЦВ РНК негативног примаоца органа од ХЦВ РНКпозитивног даваоца је идентично лечењу ХХЦ у примаоца трансплантата солидног органа.

**Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са хепатоцелуларним карциномом**

**Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са хепатоцелуларним карциномом без цирозе или са компензованом цирозом (*Child-Pugh A*), са индикацијом за куративну терапију, укључујући трансплантацију јетре**

**1. Пацијентима без цирозе или са компензованом цирозом (*Child-Pugh A*), са ХЦЦ, који испуњавају услове за потенцијално куративну терапију ресекцијом или аблацијом јетре, треба одложити ДАА терапију док се лечење ХЦЦ не заврши (A1).**

**2. У случају дугог временима чекања на трансплантацију, лечење ХЦВ инфекције се треба започети пре трансплантације јетре (Б2).**

Код пацијената са ХЦЦ који чекају трансплантацију јетре са ХЦВ инфекцијом, време антивирусног лечења (пре или после трансплантације), не би требало да буде препрека у планирању поступака оних који су на листи чекања. Доношење одлуке је индивидуално, од случаја до случаја, уз мултидисциплинарни приступ. Код пацијената са ХЦЦ који чекају трансплантацију јетре са ХЦВ инфекцијом, у центрима са дугим временима чекања на трансплантацију, лечење ХЦВ инфекције треба започети пре трансплантације јетре, како би се олакшале локорегионалне терапије те како би се смањило напуштање листе чекања због прогресије тумора. Пацијенте са ХЦЦ без цирозе или са компензованом цирозом (*Child-Pugh A*),који чекају трансплантацију јетре, треба лечити ХЦВ инфекцију, пре или после трансплантације у складу са општим препорукама.

**Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са леченим хепатоцелуларним карциномом без индикација за трансплантацију јетре**

**1. Пацијенте са ХЦЦ и комплетним одговором на терапију, треба лечити у складу са општим препорукама као код пацијената без ХЦЦ (A1).**

**2. Пацијенти на палијативној терапији ХЦЦ могу бити лечени ДАА, зависно од опште прогнозе и потенцијалне користи (Б2).**

Пацијенти са ХЦЦ и комплетним одговором на терапију имају и даље ризик од рецидива ХЦЦ без обзира на постизање СВО и захтевају временски неодређено контролисање (ултразвучни преглед) на 6 месеци [16].

**Лечење хроничног хепатитиса Ц у специјалним епидемиолошким групама**

**Лечење хроничног хепатитиса Ц код деце и адолесцената**

**1. Сва деца рођена од мајки инфицираних ХЦВ трба да се тестирају на присуство ХЦВ инфекције са навршених 18 месеци (A1).**

**2. Адолесценти** **старости од 12 до 17 година требало би да буду лечени у скаладу са општим препорукама за одрасле пацијенте (А1).**

Према препоруци Европског одружења за болести јетре (*EASL)* адолесценти старости од 12 до 17 година, који раније нису лечени или су раније неуспешно лечени, без цирозе јетре или са компензованом цирозом (*Child-Pugh A*), требало би да се лече у складу са општим препорукама за одрасле пацијенте, и то:

* комбинацијом софосбувира (400 mg) и велпатасвира (100 mg), у фиксним дозама, jедна таблета дневно, или
* комбинацијом глекапревира (100 mg) и пибрентасвира (40 mg), у фиксним дозама, 3 таблете дневно са храном**.**

**3. Деца старости од 3 до 11 година могу бити лечени комбинацијом софосбувир/велпатасвир или глекапревир/пибрентасвир (Б2)**

Према препоруци *EASL* и Агенције за храну и лекове (*FDA*) деца старости од 3 до 11 година који раније нису лечени или су раније неуспешно лечени, без цирозе јетре или са компензованом цирозом (*Child-Pugh A*), могу се лечити комбинацијом софосбувира и велпатасвира у фиксним дозама, jедна таблета дневно, током 12 недеља у складу са њиховом телесном тежином и то:

* За оне са ТТ≥17 kg: комбинација софосбувира (200 mg) и велпатасвира (50 mg), у фиксним дозама, jедна таблета дневно, или 4 оралне грануле које садрже 50 mg софосбувира и 12,5 mg велпатасвира, једном дневно.
* За оне са ТТ<17 kg: комбинација софосбувира (150 mg) и велпатасвира (37,5 mg), или 3 оралне грануле које садрже 50 mg софосбувира и 12,5 mg велпатасвира, једном дневно.

Деца старости од 3 до 11 година, који раније нису лечени или су раније неуспешно лечени, без цирозе јетре или са компензованом цирозом (*Child-Pugh A*), могу се лечити комбинацијом глекапревира и пибрентасвира, у фиксним дозама, једанпут дневно, 12 недеља у облику кесица које садрже 50 mg глекапревира и 20 mg пибрентасвира (филмом обложене грануле, помешане са малом количином хране), зависно од ТТ:

* За оне са ТТ 30-44 kg: комбинација 250 mg глекапревира и 100 mg пибрентасвира, у фиксним дозама, у облику 5 кесица које садрже по 50 mg глекапревира и 20 mg пибрентасвира
* За оне са ТТ 20-29 kg: комбинација 200 mg глекапревира и 80 mg пибрентасвира, у фиксним дозама, у облику 4 кесице које садрже по 50 mg глекапревира и 20 mg пибрентасвира
* За оне са ТТ 12-19 kg: комбинација 150 mg глекапревира и 60 mg пибрентасвира, у фиксним дозама, у облику 3 кесице које садрже по 50 mg глекапревира и 20 mg пибрентасвира.

**Лечење хроничног хепатитиса Ц у трудноћи**

**1. Лечење ХЦВ инфекције у току трудноће се не препоручује, због недостатака података о безбедности и ефикасности терапијских режима (Ц2).**

До сада ни један терапијски протокол није одобрен за лечење ХЦВ у трудноћи, мада су различита истраживања у току и очекује се пристизање нових резултата и закључака [17].

**2. Дојење није контраиндиковано код ХЦВ инфицираних породиља, сем у случајевима са јако испуцалим брадавицама и последичног крварења (Б1).**

**Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената који интравенски користе наркотике и пацијената који добијају опиоидну супституциону терапију**

 **1. Интравенске кориснике наркотика (ИВКН) треба рутински тестирати на анти-ХЦВ антитела и ХЦВ РНК, а понављати тестирање док постоји ризик за ХЦВ (А1).**

Након иницијалног тестирања ИВКН на анти-ХЦВ и ХЦВ РНК, саветује се њихово ретестирање на ХЦВ РНК једанпут годишње, као и после сваког високоризичног убризгавања наркотика. Интравенским корисницима наркотика треба омогућити доступне опиоидне супституенте и чисту опрему за апликацију наркотика, као део свеобухватног и широко распрострањеног програма, укључујући и поправне уставе.

**2. Сви ИВКН, укључујући и оне на опиоидној супституцији, било да су у прошлости уживали или су недавно убризгали наркотике, треба да се лече према општим препорукама (А1).**

На овај начин повољно се делује и на епидемиолошку ситуацију ХЦВ инфекцију. Код пацијената који узимају опиоидне супституенте, терапија ДАА не захтева прилагођавање дозе метадона или бупренорфина.

**3. Након постизања СВО неопходан је једногодишњи или барем двогодишњи скрининг на реинфекцију ХЦВ тестирањем на присуство ХЦВ РНК, код ИВКН са ризичним понашањем. У случају реинфекције лечење треба поново да буде доступно (А1).**

Лечење у популацији ИВКН треба омасовити, како би се постигли циљеви елиминације ХЦВ у овој групи пацијената, укључујући лечење као превенцију.

**Лечење хроничног хепатитиса Ц код затвореника**

**1. Свим затвореницима треба понудити скрининг за детекцију ХЦВ инфекције (А1).**

**2. Свим затвореницима са хроничним хепатитисом Ц треба понудити лечење, а врши се према општим препорукама (А1).**

Систематским тестирањем и лечењем ХЦВ код затвореника повољно се утиче и на епидемиолошку ситуацији у овој популацији.

**Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијента са коморбидитетима**

**Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са манифестацијама које су посредоване имунским комплексима**

**1. Удружену бубрежну болест посредовану мешовитом криоглобулинемијом у току ХЦВ инфекције треба лечити пангенотипским протоколима ДАА, сходно општим препорукама (Б1).**

Потребно је пажљиво праћење нежељених догађаја код лечења мешовите криглобулинемије и бубрежне слабости повезане са ХЦВ инфекцијом у току примене пангенотипских комбинација ДАА. Индикацију за примену ритуксимаба код бубрежне болести повезане са ХЦВ инфекцијом, треба донети мултидисциплинарним приступом.

**2. Лимфом повезан са ХЦВ инфекцијом, треба лечити пангенотипским протоколима ДАА, сходно општим препорукама у комбинацији са хемотерапијом, уз узимање у обзир интерреакције међу лековима (Б1).**

**Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са бубрежном слабошћу, укључујући и пацијенте на хемодијализи**

**1. Пацијенте са хроничним бубрежним болестима (укључујући и оне на хемодијализи) и хроничним хепатитисом Ц треба лечити применом ДАА, уз узимање у обзир степен бубрежног оштећења (А1).**

**2. Пацијенте са тешким оштећењем бубрежне функције (*eGFR* <30 ml/min/1,73 m2) и који су на програму хроничне хемодијализе, треба лечити у компетентним центрима са пажљивим мониторингом у току и после лечења, од стране мултидисциплинарног тима (Б1).**

Пацијенте са благом до умереном бубрежном слабошћу (*eGFR* ≥30 ml/min/1.73 m2) или тешком бубрежном слабошћу (*eGFR* <30 ml/min/1.73 m2), укључујући и оне пацијенте са терминалном бубрежном слабошћу на хемодијализи, треба лечити у складу са општим препорукама и без потребе за прилагођавањем дозе ДАА. Комбинација фиксне дозе глекапревира и пибрентасвира и, само за пацијенте заражене ХЦВ генотипом 1б, комбинација фиксне дозе гразопревира и елбасвира, су протоколи избора за пацијенте са тешким оштећењем бубрежне функције (*eGFR* <30 ml/min/1.73 m2) и оне са терминалном бубрежном слабошћу на програму хемодијализе.

Пацијенте се декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*) и благом до умереном бубрежном слабошћу (*eGFR* ≥30 ml/min/1.73 m2), треба лечити комбинацијом фиксне дозе софосбувира и велпатасвира са рибавирином током 12 недеља. Рибавирин се може започети у дози од 600 mg дневно, а доза се накнадно прилагођава у зависности од толеранције и нивоа хемоглобина.

Пацијенте се декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*) и тешком бубрежном слабошћу (*eGFR* <30 ml/min/1.73 m2), треба лечити комбинацијом фиксне дозе софосбувира и велпатасвира без рибавирина током 24 недеље.

Процена користи и штете од терапије ХЦВ инфекције код пацијената са терминалном бубрежном слабошћу, као и постављање индикација за трансплантацију бубрега, захтева индивидуални приступ, за сваког пацијента [18].

**Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са ХБВ коинфекцијом**

**1. Пацијенти коинфицирани са ХЦВ и ХБВ треба да се лече истим терапијским режимима са ДАА, као и ХЦВ моноинфицирани пацијенти (А1).**

Пацијенти коинфицирани са ХЦВ и ХБВ који испуњавају стандардне критеријуме за лечење ХБВ инфекције, треба да добију терапију нуклеозидним/нуклеотидним аналозима у складу са смерницама водича добре клиничке праксе за лечење ХБВ инфекције [19].

Пацијенти који су *HBsAg* позитивни треба да примају профилаксу аналозима нуклеозида/нуклеотида најмање до 12 недеља после терапије ХЦВ инфекције и да се контролишу једанпут месечно ако прекину лечење ХБВ инфекције. Код пацијената који су *HBsAg* негативни, али анти*-HBc* антитела позитивни, ниво АЛТ у серуму треба одређивати једанпут месечно како би се открила могућа реактивација ХБВ инфекције.

**Лечење хроничног хепатитиса Ц код пацијената са хемоглобинопатијама и поремећајима хемостазе**

**1. Индикације за терапију ХЦВ инфекције су исте код пацијената са и без хемоглобинопатија или поремећаја хемостазе (А1).**

Ови пацијенти треба да се лече истим режимима за лечење ХЦВ инфекције, поштујући иста правила као и ХЦВ инфицирани пацијенти без наведених хематолошких болести.

**Поново лечење пацијената код којих је дошло до релапса ХЦВ инфекције после третмана ДАА**

**1. Пацијенте код којих је дошло до релапса после примене неког од режима са ДАА, треба поново лечити кроз мултидисциплинарни приступ који подразумева искусне хепатологе и вирусологе (Б1).**

**2. Испитивање резистенције ХЦВ пре поновог лечења корисно је за избор модалитета ретретмана према вероватноћи терапијског одговора, који је у складу са уоченим профилом резистенције (Б1).**

Пацијенте без цирозе или са компензованом цирозом (*Child-Pugh A*), код којих је дошло до терапијског неуспеха са применом ДАА (протеазни инхибитор и/или *NS5A* инхибитор), треба поново лечити комбинацијом фиксних доза софосбувира, велпатасвира и воксилапревира током 12 недеља [20].Пацијенти без цирозе или са компензованом цирозом (*Child-Pugh A*), код којих је дошло до терапијског неуспеха са применом ДАА (протеазни инхибитор и/или *NS5A* инхибитор),  и имају предикторе лошијег терапијског одговора (узнапредовала болест јетре, вишеструке куре лечења заснованог на ДАА, сложени *NS5A RAS* профил) могу се поново лечити комбинацијом софосбувира и комбинације глекапревира и пибрентасвира, у фиксним дозама током 12 недеља, на основу појединачне одлуке за сваког пацијента од стране мултидисциплинарног тима. Код пацијената који су врло тешки за лечење (пацијенти са *NS5А RAS*, који два или више пута нису успели да постигну СВО након комбинованог режима који укључује протеазни инхибитор и/или инхибитор *NS5A*), трострука комбинација софосбувира, велпатасвира и воксилапревира или трострука комбинација софосбувира, глекапревира и пибрентасвира могу се примењивати током 12 недеља са рибавирином, дозираним према телесној тежини (1.000 mg kod TT<75 kg или 1.200 mg код TT >75 kg), и / или трајање третмана продужити на 16 до 24 недеље, без рибавирина, на основу мултидисциплинарне одлуке.

Код пацијената код којих није постигнут СВО након поновљеног лечења троструком комбинацијом софосбувира, велпатасвира и воксилапревира, трострука комбинација софосбувира, глекапревира и пибрентасвира може се примењивати током 24 недеље са рибавирином, дозираном према телесној тежини (1.000 mg kod TT<75 kg или 1.200 mg код TT >75 kg)**.**

Код пацијенат са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*), код којих је дошло до терапијског неуспеха са применом ДАА (протеазни инхибитор и/или *NS5A* инхибитор), контраиндикована је примена протеазних инхибитора. Због тога их треба лечити комбинацијом фиксних доза софосбувира и велпатасвира уз додатак рибавирина према телесној тежини пацијента (1.000 mg kod TT<75 kg или 1.200 mg код TT >75 kg) током 24 недеље, на основу мултидисциплинарне одлуке, за сваког пацијента, понаособ.

**Лечење пацијената са акутним хепатитисом Ц**

**1. Пацијенте са недавно стеченим хепатитисом Ц треба лечити комбинацијом софосбувира/велпатасвира или глекапревира/пибрентасвира, у фиксним дозама, у трајању од 8 недеља (Б1).**

**2. СВО треба проценити 12 и 24 недеље по завршетку лечења јер су забележени касни рецидиви инфекције (Б2).**

**3. Нема индикација за примену ДАА као постекспозиционе профилаксе, у одсуству документоване трансмисије ХЦВ (Б1).**

**Мониторинг у току лечења**

**Процена ефикасности лечења**

**1. Детекцију ХЦВ РНК или ХЦВ *core* антигена треба извршити након 12 (СВО 12) или 24 (СВО 24) недеље по завршетку лечења у циљу процене успеха терапије (А1).**

**2. Уколико су ресурси ограничени, с обзиром на високе стопе СВО12 које се очекују са пангенотипским режимима заснованим на ДАА, провера СВО је обавезна код пацијената са ризичним понашањем и код пацијената са ризиком од поновне инфекције (Б1).**

**Мониторинг безбедности терапије**

**1. Код пацијената који се лече терапијским режимима са ДАА, треба процењивати појаву нежељених ефеката терапије при свакој посети (А1).**

Ниво АЛТ треба одређивати најмање пре почетка лечења и 12, односно, 24 недеље по завршетку терапије и у случајевима појаве нових симптома и знакова који би указали на лезију јетре. Бубрежну функцију треба пратити једанпут месечно у пацијената са сниженом јачином гломеруларне филтрације.

**Мониторинг интерреакције међу лековима**

**1. Током лечења потребно је праћење примене лекова за удружене коморбидитете у циљу процене пре свега потенцијалне интерреакције са лековима из ДАА режима (А1)**.

Када год је могуће, примену високо интерреактивних лекова за лечење коморбидитета треба обуставити за време лечења ХЦВ инфекције или ако је могуће заменити их мање интерреактивним лековима (уколико је њихова примена неопходна).

**Смањење дозе лечења**

**1. Лечење треба прекинути у случају појаве озбиљних нежељених догађаја или пораста АЛТ>10 пута у односу на нормалне вредности (Б1).**

**2. Код пацијената са декомпензованом цирозом (*Child-Pugh B/C*) код којих се примењује рибавирин, потребно је редуковати дозу рибавирина за 200 mg уколико ниво хемоглобина падне испод 100 g/L, a потребно је обуставити његову примену уколико ниво хемоглобина падне испод 85 g/l (А1).**

**Посттерапијско праћење пацијената код којих је постигнут СВО**

**1. Пацијенте са нижим стадијумом фиброзе (*METAVIR* скор Ф0-Ф2) након постигнутог СВО, без ризичног понашања и под условом да немају других коморбидитета, не треба пратити (А1).**

**2. Пацијенте са узнапредовалом фиброзом или цирозом (*METAVIR* скор Ф3-Ф4), након постигнутог СВО треба контролисати на ХЦЦ, ултразвучним прегледом на 6 месеци и одређивањем алфа-фето протеина (АФП). Такође, може бити потребан и надзор над вариксима једњака (А1).**

Након успешног лечења пацијената са тешком фиброзом или цирозом, постизањем СВО ризик за настанак ХЦЦ се смањује, али се не губи потпуно. Код пацијената са цирозом, надзор над варикозитетима једњака ендоскопским путем треба извршити ако су варикозитети били присутни при ендоскопији пре третмана или ако број тромбоцита падне испод 150.000/μL, а еластографија се повећа на више од 20 kPa.

Као што је претходно наведено, након постизања СВО праћење реинфекције ХЦВ кроз једногодишње или најмање двогодишње тестирање (*PCR* ХЦВ РНК), потребно је за пацијенте са ризичним понашањем (ИВКН, МСМ, итд.). Уколико се поново заражени ХЦВ потребно је лечење.

**Праћење нелечених пацијената и пацијената са дефинитивним неуспехом у лечењу**

**1. Нелечене пацијенте са хроничним хепатитисом Ц и оне који дефинитивно нису имали терапијски успех са неколико кура лечења („неизлечиви пацијенти“), треба редовно пратити (А1).**

Неинвазивне методе за праћења стадијума фиброзе су најпогодније у интервалима од 1 до 2 године. Надзор над ХЦЦ код пацијената са одмаком фиброзом (Ф3) или цирозом (Ф4), се мора наставити без временског ограничења.

**Перспектива**

У будућности сте очекуује презалаз на лечење искључиво пангенотипским лековима, по принципу „тестирај и лечи“, који не захтева одређивање генотипа вируса.

**Литература**

1. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. Gastroenterology. 2017;153(4):996-1005.e1.

2. Cacoub P, Poynard T, Ghillani P, Charlotte F, Olivi M, Piette JC, *et al*. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C. MULTIVIRC Group. Multidepartment Virus C. Arthritis and rheumatism. 1999;42(10):2204-12.

3. Martinot‐Peignoux M, Stern C, Maylin S, Ripault M, Boyer N, Leclere L, *et al*. Twelve weeks posttreatment follow‐up is as relevant as 24 weeks to determine the sustained virologic response in patients with hepatitis C virus receiving pegylated interferon and ribavirin†. Hepatology. 2010;51(4):1122–6.

4. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. Journal of Hepatology. 2015;63(1):237–64.

5. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, *et al*. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: A multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). Journal of Hepatology. 2010;53(6):1013–21.

6. Smith D, Magri A, Bonsall D, Ip CLC, Trebes A, Brown A, *et al*. Resistance analysis of genotype 3 hepatitis C virus indicates subtypes inherently resistant to nonstructural protein 5A inhibitors. Hepatology (Baltimore, Md). 2019;69(5):1861–72.

7. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. Journal of Hepatology. 2017;66(1):153–94.

8. Mogalian E, Stamm LM, Osinusi A, Brainard DM, Shen G, Ling KHJ, *et al*. Drug–Drug Interaction Studies Between Hepatitis C Virus Antivirals Sofosbuvir/Velpatasvir and Boosted and Unboosted Human Immunodeficiency Virus Antiretroviral Regimens in Healthy Volunteers. Clinical Infectious Diseases. 2018;67(6):934–40.

9. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology. 2011;55(2):245–64.

10. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology. 2014;60(2):392–420.

11. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. Journal of Hepatology. 2015;63(1):199–236.

12. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. Journal of Hepatology. 2018;69:461–511.

13. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. Journal Hepatol. 2020;73(5):1170-1218.

14. Cortesi PA, Belli LS, Facchetti R, Mazzarelli C, Perricone G, de Nicola S, *et al*. The optimal timing of hepatitis C therapy in liver transplant‐eligible patients: Cost‐effectiveness analysis of new opportunities. Journal of Viral Hepatitis. 2018;25(7):791–801.

15. Chute DF, Chung RT, Sise ME. Direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection in the kidney transplant recipient. Kidney International. 2018;93(3):560–7.

16. Singal AG, Lim JK, Kanwal F. AGA Clinical Practice Update on Interaction Between Oral Direct-Acting Antivirals for Chronic Hepatitis C Infection and Hepatocellular Carcinoma: Expert Review. Gastroenterology. 2019;156(8):2149–57.

17. El-Sayed MH, Elakel W, Elsharkawy A, Eletreby R, Elsaees K, Elshazly Y, *et al*. THU-137-DAA therapy in women of child bearing age: Accidental conception during therapy and pregnancy outcome. Journal of Hepatology. 2019;70(1):e221.

18. Nelson PK, Mathers BM, Cowie B, Hagan H, des Jarlais D, Horyniak D, *et al*. Global epidemiology of hepatitis B and hepatitis C in people who inject drugs: results of systematic reviews. Lancet (London, England). 2011;378(9791):571–83.

19. Wang C, Ji D, Chen J, Shao Q, Li B, Liu J, *et al*. Hepatitis due to Reactivation of Hepatitis B Virus in Endemic Areas Among Patients With Hepatitis C Treated With Direct-acting Antiviral Agents. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2017;15(1):132–6.

21. De Gasperi E, Spinetti A, Lombardi A, Landonio S, Scotton PG, Pasulo L, et al. THU-131-Effectiveness and safety of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir for retreatment of chronic hepatitis C patients with a previous failure to direct-acting antivirals: A real-life study from the NAVIGATORE Lombardia and Veneto Networks. Journal of Hepatology. 2019;70(1):e217.

**Хепатитис делта (хепатитис Д вирусна инфекција)**

**Томислав Преведен, Ивана Милошевић**

**Увод**

Хепатитис делта је упала јетре изазвана хепатитис Д или делта вирусом (ХДВ). У питању је дефектaн РНК вирус из рода *Deltavirus* који захтева истовремено присуство хепатитис Б вируса (ХБВ), тј. његов површински антиген (*hepatitis B surface antigen* - *HBsAg*) за стварање инфективних вирусних честица и трансмисију. Оба ова вируса могу ући у организам оболеле особе истовремено (коинфекција) или се на већ постојећи хронични хепатитис Б надовеже хепатитис делта (суперинфекција), што је чешћи случај. Због истовременог присуства два хепатотропна вируса, делта хепатитис може изазвати теже обољење јетре, може погоршати фиброзу јетре, повећати ризик за настанак цирозе и развој хепатоцелуларног карцинома (ХЦЦ) више него у случају моноинфекције са ХБВ [1,2].

Постоји 8 генотипова ХДВ од којих у Европи доминира генотип 1. Процењује се да је од око 300 милона особа инфицираних ХБВ, њих 12-72 милиона анти-ХДВ позитивно широм света. Преваленција ХДВ међу *HBsAg* позитивним особама значајно варира у различитим географским регионима и креће се од 10% до чак 70%. Разултати раније спроведене студије у нашој земљи су утврдили преваленцију анти-ХДВ антитела код 11,2% теститаних *HBsAg* позитивних пацијената [3].

**Клиничка презентација**

Инфекција овим вирусом може се презентовати као акутна ХБВ/ХДВ коинфекција, акутна ХДВ суперинфекција код пацијената са хроничним хепатитисом Б, или као хронична ХДВ инфекција. Акутни хепатитис Д је код око 10% особа симптоматска болест, али када се развије изазива теже облике акутног хепатитиса са већим ризиком од појаве фулминантне форме болести. У случају ХБВ/ХДВ коинфекције око 90% особа се спонтано опорави, док у случају суперинфекције спонтани опоравак је редак и код 80-90% развија се хронична инфекција. Хронична ХДВ инфекција доводи до тежег обољења јетре у поређењу са хроничном ХБВ моноинфекцијом, са убрзаном прогресијом фиброзе, повећаним ризиком од ХЦЦ и раном декомпензацијом постојеће цирозе. Код чак 70-80% болесника са хроничним хепатитисом Д развија се цироза јетре, а свеукупно 3,8 пута већи је ризик од неповољног исхода у поређењу са моноинфицираним ХБВ.

**Скрининг**

**1. Скрининг анти-ХДВ антитела треба урадити са валидидним и поузданим серолошким тестом бар једном код свих *HBsAg* позитивних особа (А1).**

**2. Поново анти-ХДВ тестирање треба урадити код *HBsAg* позитивних особа када за то постоји клиничка индикција (пораст нивоа трансаминаза, погоршање хроничне болести јетре) (Б1).**

**3. Периодично анти-ХДВ тестирање може се радити једном годишње код особа које су изложене повећаном ризику од инфекције ХДВ (Ц2).**

Скрининг анти-ХДВантитела треба урадити бар једном код свих *HBsAg* позитивних особа. Нема хепатитиса делте без позитивног *HBsAg* и сваки пацијент са позитивним *HBsAg* мора се тестирати на ХДВ бар једном у животу. За дијагнозу делта хепатитиса неоходни су резултати позитивног *HBsAg* и позитивна укупна анти-ХДВ антитела. У случају позитивног налаза дијагнозу треба потврдити тестом реакције ланчане полимеризације (*PCR*) и позитивним налазом ХДВ РНК у серуму. Због истог начина преношења инфекције, све особе са инфекцијама ХБВ, хепатитис Ц вирусом (ХЦВ) и вирусом хумане имунодефицијенције (ХИВ) морају се тестирати на присуство ХДВ [1,2].

**Дијагностички поступци**

**1. ХДВ РНК тестирање *PCR* методом треба урадити код свих анти-ХДВ позитивних особа ради утврђивања активне ХДВ инфекције (А1).**

**2. Код пацијената са акутним хепатитисом треба урадити анти*-HBc IgM* антитела да би се разликовали пацијенти са ХБВ/ХДВ коинфекцијом од ХДВ суперинфекције (Б1).**

Присуство анти-ХДВ антитела *(IgG* или укупна) означавају *HBsAg* позитивне особе које су биле изложене ХДВ инфекцији. С обзиром да ова антитела могу перзистирати након спонтаног опоравка, неопходно је *PCR* ХДВ тестирање да би се утврдила постојећа ХДВ инфекција. Опсежна истраживања су показала да проценат позитивности ХДВ РНК код анти-ХДВ позитивних особа износи око 58,5% (95% *CI* 52,4-64,5%) [4]. ХДВантиген (Aг) се не може детектовати у касној фази акутне ХДВ инфекције нити у хроничној инфекцији, тако да маркер вирусне репликације остаје ХДВ РНК. Због свега наведеног тестирање на присуство ХДВ Агу серуму се не користи у рутинској пракси, већ се за то служи одређивање анти-ХДВ *IgM* антитела која се могу открити у прве 2-3 недеље акутне ХДВ инфекције. Ова антитела перзистирају у случају преласка у хронични облик инфекције. На тај начин присуство анти-ХДВ *IgM* антитела представља сурогат маркер хроничне ХДВ инфекције [1,2]. ХДВ РНК током времена флуктуира и може бити привремено испод границе детекције па се због тога статус ХДВинфекције не може утврдити само једним *PCR* тестирањем већ се оно мора поновити најмање два пута у размаку од 3-6 месеци [5].

**Табела 1.** Тумачењерезултатамикробиолошког тестирања на ХДВ

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Дијагностички маркери** | **Акутна ХБВ/ХДВ коинфекција** | **Акутна ХДВ суперинфекција** | **Хронична ХДВ инфекција** |
| **ХДВ Аг** | Пролазно позитиван у раној фази инфекције  | Пролазно позитиван у раној фази инфекције  | Негативан |
| **анти-ХДВ *IgM* антитела** | Пролазно позитивна у касној фази инфекције  | Позитивна | Позитивна |
| **анти-ХДВ *IgG* антитела** | Позитивна у каснијој фази инфекције | Позитивна у каснијој фази инфекције | Позитивна |
| **ХДВ РНК** | Позитиван | Позитиван | Позитиван |
| **анти*-HBc IgM*** | Позитивна | Негативна | Негативна |

**3. *HBeAg/аnti-HBe* статус и ниво ХБВ ДНК треба одредити, јер присуство активне ХБВ инфекције може погоршати исход хепатитиса Д (Б1).**

С обзиром на то да присуство активне ХБВ инфекције има кључни утицај како на исход ХДВ инфекције, тако и на ток болести код пацијената са хроничном делта инфекцијом, препоручује се прецизна карактеризација ХБВ инфекције, заснoвана на одређивању *HBeAg/аnti-HBe* и квантификацији ХБВ ДНК у серуму. Флуктуације ХДВ РНК и ХБВ ДНК у серуму редовно се дешавају, нарочито код оних који су *HBeAg* позитивни. Стога, *HBeAg* статус и ХБВ ДНК треба поново тестирати током периода праћења, нарочито у случају значајних промена у току хроничне болести јетре [6].

**Евалуација инфекције и хроничне болести јетре**

**1. Потребно је идентификовати пацијенте са високим ризиком за прогресију ХДВ инфекције, и то су они са: повишеним нивоом аланин и** **аспартат аминотрансферазе (АСТ и АЛТ), гама-глутамил транспептидазе (ГГТ), узнапредовалим стадијумом фиброзе јетре, присуством ХДВ виремије, високим нивоом ХБВ виремије (Б1).**

**2. Узети у обзир и удружене кофакторе за хронично оштећење јетре као што су прекомерна конзумација алкохола, гојазност и шећерна болест (Б2).**

**3. Биопсија јетре се препоручује уколико би резултат дао информације значајне за доношење одлука у праћењу и лечењу. Потребно је пажљиво размотрити однос користи и ризика од биопсије јетре (Б1).**

**4. Неинвазивни дијагностички тестови се могу користити за процену постојања узнапредовале болести јетре, али прецизне граничне вредности тестова – *cut-off* вредности нису јасно утврђене (Ц2).**

Клинички фактори који могу утицати на прогресију ХДВинфекције илош исход болести су бројни и потребно их је пажљиво евалуирати код сваког појединачног пацијента у циљу доношења правовремених и адекватних одлука у праћењу и лечењу [1,2]. Повишене вредности хепатограма – АСТ, АЛТ, ГГТ које се региструју повремено или стално током праћења су индиректни показатељ активног хроничног хепатитиса праћеног значајном инфламацијом у јетри и лош су прогностички знак. Негативан прогнотички фактор је и узнапредовала фаза хроничне болести јетре у виду већ развијене цирозе (Ф4 по *METAVIR*), нарочито ако је декомпензовани стадијум. Перзистирање ХДВ виремије уз висок ниво ХБВ ДНК у серуму (>200,000 IU/mL), одговарају изузетно активној ХБВ/ХДВ конфекцији и масивном интрахепатичком ширењу ХДВ, тако да се сматрају изузетно лошим прогностичким маркером [7,8]*.* Сматра се да би и ХИВ и/или ХЦВ коинфекција могла бити од значаја. Такође, потребно је узети у обзир и навику прекомерног конзумирања алкохола, гојазност и шећерну болест (Табелa 2).

**Табела 2.** Фактори (вероватни и потенцијални) значајни за ток и исход хроничног хепатитиса Д

|  |  |
| --- | --- |
| **Фактори повезани са бенигним током (одсуство / блага болест јетре)** | **Фактори повезани са прогресијом (активна болест јетре / цироза)** |
| Генотип ХДВ 2 и 5 (?\*) | Генотип ХДВ 1 или 3 (?) |
| Виролошки одговор на лечење *IFNα* | Перзистентна ХДВ виремија / висока виремија (?) |
| Одсуство или минимална некроинфламација (низак ниво АСТ и АЛТ) | Репликација ХБВ (нарочито >200,000 IU/mL) / Генотип ХБВ Ц (?) |
|  | Коинфекција (ХИВ / ХЦВ) |
| Старије животно доба |
| Мушки пол |
| Порекло – пацијенти из Европе у односу на Субсахарску Африку |
| Повишена некроинфламација (повишене вредности АСТ, АЛТ) |
| Повећан ниво γ-ГТ / снижен ниво псеудохолинестеразе |
| Дијабетес мелитус / гојазност |
| Конзумирање алкохола |

\*још увек се значај испитује

Скраћенице: *IFNα*: интерферон алфа; АСТ: аспартат аминотрансфераза; АЛТ: аланин аминотрансфераза; γ-ГТ: гама-глутамил транспептидаза.

Биопсија јетре и даље представља златни стандард у категоризацији хроничне болести јетре (одређује се активност и стадијум болести), па тако и код ХДВ инфекције, али је потребно претходно проценити однос ризика и користи од ове инвазивне процедуре. Код пацијената са хроничним хепатитисом Д, биопсија јетре се може урадити када дефинисање степена активности и стадијума болести може помоћи у доношењу одлука клиничког/терапијског приступа појединачном пацијенту. Овакве ситуације би биле када су резултати радиолошких прегледа и лабораторијских анализа контрадикторни, или када је присутно више узрока обољења јетре и потребно је проценити значај ХДВ инфекције. Поред тога, биопсија јетре може бити корисна за искључење или потврду неког другог етиолошког фактора (нпр. масна болест јетре, токсична болест јетре, аутоимуност и сл.) [9]. Што се тиче неинвазивних тестова за процену хроничне болести јетре узроковане ХДВ (као што су транзијентна еластографија, eластографија са трансверзалним таласима, еластографија слезине) или скорова фиброзе базираних на лабораторијским параметрима (*APRI*, *FIB-4*, *AAR*, итд) треба бити опрезан у тумачењу добијени резултата, јер недостаје њихова валидација кроз мултицентричне студије.

**Скрининг хепатоцелуларног карцинома код пацијената са ХДВ инфекцијом**

**1. Скрининг на ХЦЦ треба спроводити ултразвучним прегледом абдомена на сваких 6 месеци код пацијената са хроничним хепатитисом Д који имају узнапредовалу фиброзу или цирозу, без обзира на примену антивирусне терапије (Б1).**

**2. Алфа-фетопротеин (АФП) није довољно поуздан за скриниг ХЦЦ, али удружено са ултразвучним прегледом може помоћи у његовом раном откривању (Ц1).**

Редован скрининг на ХЦЦ сваких 6 месеци препоручује се у случају да је хронична болест јетре у стадијуму узнапредовале фиброзе (*METAVIR* Ф3 или *Ishak* стадијум 4 или 5) или цирозе (*METAVIR* Ф4, *Ishak* стадијум 6). Примена терапије за хепатитис Д на овај скрининг не утиче. Уколико није рађена биопсија јетре одлука о почетку скрининга на ХЦЦ треба да се заснива на радиолошким, клиничким или биохуморалним знацима узнапредовале болести јетре. Одлука не треба базирати на неинвазивним тестовима за процену фиброзе јетре, с обзиром на њихову недовоњну поузданост [1,10].

Резултат серумског АФП је субоптималан за скрининг ХЦЦ. Ипак, додавање одређивања АФП уз ултразвук абдомена побољшава стопу раног откривања ХЦЦ код пацијената са цирозом јетре, иако је у систематској мета-анализи забележена повећана стопа лажно позитивних резултата [11].

**Терапија**

**1. Сви пацијенти са хроничним ХДВ хепатитисом су кандидати за антивирусну терапију (Б1).**

**2. Пацијенте са декомпензованом цирозом јетре потребно је пажљиво пратити и евалуирати за трансплантацију јетре (Б1).**

**3. Све пацијенте са хроничним хепатитисом Д и компензованом болешћу јетре, без обзира да ли имају цирозу или не, треба размотрити за лечење пегилованим интерфероном алфа (*Peg IFNα*) током 48 недеља (Б1).**

**4. Уколико је доступан лек булевиртид (*BLV*) треба га применити код болесника са хроничним Д хепатитисом и компензованом болешћу јетре. Дужина лечења није јасно дефинисана (Б1).**

**5. Могућа је комбинована примена *Peg IFNα* и *BLV* код особа које немају контраиндикације или нису преосетљиве на интерферон (Ц2).**

**6. Примена нуклеоз(т)идних аналога за лечење хроничног хепатитиса Б се препоручује код свих пацијената са декомпензованом цирозом јетре без обзира да ли је детерктабилна ХДВ РНК у серуму, код оних са компензованом цирозом и детектабилном ХБВ ДНК у било ком новоу, као и код пацијената без цирозе уколико је ниво ХБВ ДНК већи од 2,000 IU/ml (Б1).**

Хронични делта хепатитис је прогресивна болест са ретком појавом спонтане ремисије, те су због тога сви ови пацијенти кандидати за антивирусну терапију. *IFNα* има терапијски успех у око 1/3 лечених пацијената, али у око половине лечених јављају се релапси. Са друге стране терапија *IFNα* је контраиндикована код пацијената са израженим екстрахепатичним манифестацијама и код декомпензоване цирозе јетре, а удружена је и са израженим нежељеним ефектима терапије који се тешко подносе и могу довести до прекида примене. Досадашњи резултати испитивања примене *BLV* указујуда узнапредовала фиброза и компензована цироза немају утицај на успех 48 недеља лечења. Због свега наведеног, сви пацијенти са активном ХДВ инфекцијом, са узнапредовалом фиброзом и компензованом цирозом јетре морају се разматрати за лечење антивирусном терапијом. Тренутно не постоји лиценцирана терапија са пацијенте са хроничном ХДВ инфекцијом удруженом са декомпензованом цирозом јетре, те се они морају разматрати за трансплантацију јетре [1,2].

До недавно, терапија *IFNα* у трајaњу од 48 недеља је била једина терапијска опција за хроничну ХДВинфекцију. *Peg IFNα* се примењује као супкутане ињекције једном недељно у дози од 180 μg током 48 недеља. Механизам антивирусног дејства је посредством имуномодулације, а такође повољно утиче и на хроничну ХБВ инфекцију. ХДВ РНК супресија се постиже код 47% лечених на овај начин, с тим да уколико се не постигне пад ХДВ РНК >1 log и пад нивоа *HBsAg* након 24 недеље примене терапије, не може се очекивати повољан ефекат лечења. Стопа касног релапса је око 55%.

*BLV* је нови антивирусни лек ефикасан у лечењу хроничног хепатитиса Д одобрен 2024. године од стране Европске агенције за лекове. Примењује се у виду супкутаних ињекција свакодневно, у дози од 2 mg са или без примене нуклеотидних и нуклеозидних инхибитора за ХБВ инфекцију. За сада није јасно дефинисано колико дуго булевиритид треба да се примењује, а општи став је да га треба примењивати све док пацијент има користи од њега. Досадашњом применом утврђено је да након 48 недеља лечња код 71% пацијената долази до пада ХДВ РНК >2 log, док 12% има негативну виремију. До нормализације нивоа АЛТ долази код 45% пацијената. Свакако, потребно је дуготрајније праћење је за доношење дефинитивних закључака и препорука.

У последње време разматра се и испитује ефекат комбиноване примене *Peg IFNα* и *BLV* [1,2,10,12]. На Табели 3 су приказане терапијске могућности лечења ХДВ инфекције.

**Табела 3***.*Предности и мане примене пегилованog интерферонa алфа-2а и булевиритида у лечењу хроничног хепатитиса Д

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Терапија** | **Предности примене** | **Мане примене** |
| **Пегиловани интерферон алфа- 2а** | - Ограничено трајање лечења- Доступни подаци о дуготрајном праћењу и ефекту - Примена на недељу дана- Добро познате особине лека услед вишедеценијске примене- Могућа *HBsAg* негативизација (иако ретка) | - Висока стопа релапса већ 24 недеље након завршетка лечења- Примена супкутаним ињекцијама- Профил нежељених дејстава- Потребно прилагођавање дозе сходно нивоу тромбоцита (понекад је потребно и потпуно обустављање примене)- Контраиндикована примена у случају удружених аутоимуних болести и декомпензоване цирозе јетре   |
| **Булевиритид** | - Одобрена употреба од стране Европске агенције за лекове- Добра подношљивост- Око 50% пацијената остварује вирусолошки и биохемијски одговор након 48 недеља лечења- Примена код узнапредовалих болести јетре је изгледа безбедна | - Не постоје подаци о дуготрајном праћењу јер се ради о новом леку- Без ефекта на *HBsAg*- Дужина примене лека није дефинисана- Дневна примена супкутаних ињекција |
| **Пегиловани интерферон алфа- 2а + булевиритид** | - Могућ синергистички ефекат- Могућа *HBsAg* негативизација- Могуће ограничено трајање примене  | - За сада без јаснo уочене допунске ефикасности у односу на монотерапију *Peg IFNα*- Терапијски режим комбиноване примене није дефинисан |

Нуклеоз(т)идни аналози у лечењу пацијената са ХДВинфекцијом се користе код *HBsAg* позитивних особа са ХБВ ДНКвиремијом већом од 2,000 IU/mlбез цирозе, код свих пацијената са цирозом који имају детектабилну ХБВ ДНК, каои код свих пацијената са декомпензованом цирозом јетре без обзира да ли се ХБВ ДНК може детектовати у серуму или не [1,2,13,14].

**Мониторинг у току и после завршене терапије**

**1. Праћење успеха антивирусне терапије се мери вирусолошким одговором током и након терапије. ХДВ РНК *PCR* треба радити сваких 6 месеци током терапије, код лечених са *PEG IFNα* на крају терапије, 6 и 12 месеци након завршене терапије и после тога једном годишње. У случају лечења са *BLV*, ХДВ РНК *PCR* се тестира на крају терапије, после 1, 3, 6 и 12 месеци, а после тога једном годишње (Б1).**

**2. *HBsAg* се тестира сваке године током и после завршене терапије (Б1).**

**3. Биохемијски маркери активности упале јетре, маркери синтетске функције јетре и крвна слика, треба да се ураде сваких 3-6 месеци или чешће у зависности од примењене терапије, или уколико се ради о узнапредовалој фибрози јетре (Б1).**

**4. Код пацијената лечених са *Peg IFNα* биохемијски маркери се раде на крају терапије, 6 и 12 месеци након завршене терапије и после тога једном годишње (Б1)**

**5. Код лечених са *BLV* биохемијске тестове треба радити на крају терапије, после 1, 3, 6 и 12 месеци од завршене терапије и после тога једном годишње или чешће у зависности од клиничке слике (Б1).**

**6. Еластометрија јетре може да се ради годишње на почетку терапије и после завршене терапије (Ц2).**

У току примене антивирусне терапије и после њеног завршетка потребно је контролисати вирусолошке и биохемијске маркере ХДВхепатитиса, како би се утврдила ефикасност лечења или регистровали нежељени ефекти. *PCR* тестирање сензитивним и поузданим тестом са одређивањем нивоа ХДВ РНК у серуму треба радити сваких 6 месеци током терапије. У случају примене *Peg IFNα* тестирање треба радити и после завршетка терапије, 6 и 12 месеци после завршене терапије и после тога једном годишње. Уколико се лечење спроводи са *BLV* тестирање ХДВ РНК треба урадити на крају терапије и 1, 3, 6 и 12 месеци од завршене терапије и потом једном годишње да би се открила репликација вируса и потенцијални релапс болести. *HBsAg* тестирање се мора урадити једном годишње током терапије и после завршене терапије [1,2,13].

Од биохемијских маркера треба редовно контролисати параметре некроинфламаторне активности у јетри (АСТ, АЛТ*),* функционалне тестове јетре (билирубин, протромбинско време, албумин у серуму) и компелтну крву слику. Ове тестове треба урадити сваких 3-6 месеци током терапије или чешће, у зависности од врсте терапије, стања јетре и клиничке потребе односно процене [1,2,13].

Препоручује се пре почетка и посла завршетка терапије урадити одређивање степена фиброзе јетре ултразвучном еластографијом или неинвазивним хуморалним тестовима, с тим да треба водити рачуна о напред наведеним ограничењима. С обзиром да се ради о неинвазивним тетсовима, након завршетка терапије могу се понављати, на пример на годину дана, или чешће уколико постоји клинички интерес [1,10].

Након завршетка антивирусне терапије, без обзира да ли је она била успешна или не потребно је наставити скрининг на ХЦЦ како је већ напред наведено.

**Превенција**

**1. Против ХДВ још увек не постоји специфична заштитна мера у виду вакцине. Неопходно је примењивати неспецифичне мере превенције, као и код других инокулационих вируса (Б1).**

До сада није произведена ефикасна вакцина против ХДВ која би отклонила ризик од суперинфекције код хроничнх носилаца *HBsAg*. Ефикасна превенција ХБВ/ХДВ коинфекције постиже се применом вакцине против ХБВ по већ устаљеном протоколу (0-1-6 месеци). С обзиром на начин трансмисије, против ХДВ неопходно је примењивати све усвојене неспецифичне мере превенције као и за друге инокулационе вирусе (као што су ХИВ, ХБВ, ХЦВ).

**Литература**

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. J Hepatol. 2023;79(2):433-460.

2.Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, *et al*. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. Hepatology 2018;67:1560–1599.

3. Delić D. Hronični virusni hepatitis – klinićki aspekti. Zavod za udžbenike; Beograd. 2018.

4. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, *et al*. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and metaanalysis. J Hepatol 2020;73(3):523–532.

5. Schaper M, Rodriguez-Frias F, Jardi R, Tabernero D, Homs M, Ruiz G, et al. Quantitative longitudinal evaluations of hepatitis delta virus RNA and hepatitis B virus DNA shows a dynamic, complex replicative profile in chronic hepatitis B and D. J Hepatol 2010;52(5):658–664.

6. Pollicino T, Raffa G, Santantonio T, Gaeta GB, Iannello G, Alibrandi A, *et al*. Replicative and transcriptional activities of hepatitis B virus in patients coinfected with hepatitis B and hepatitis delta viruses. J Virol 2011;85(1):432–439.

7. Kamal H, Westman G, Falconer K, Duberg AS, Weiland O, Haverinen S, *et al*. Long-term study of hepatitis delta virus infection at secondary care centers: the impact of viremia on liver-related outcomes. Hepatology 2020;72:1177–1190.

8. Smedile A, Rosina F, Saracco G, Chiaberge E, Lattore V, Fabiano A, *et al*. Hepatitis B virus replication modulates pathogenesis of hepatitis D virus in chronic hepatitis D. Hepatology 1991;13(3):413–416.

9. Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Alex B, Durazzo M, Rizzetto M, Tukey RH, *et al*. Autoantibodies against glucuronosyltransferases differ between viral hepatitis and autoimmune hepatitis. Gastroenterology 1996;111(6):1576–1586

10. Sandmann L, Wedemezer H, Cornberg M. Hepatitis D / diagnosis and treatment. In: Hepatology – A Clinical Textbook. 11th ed. Editors: Wedemeyer H, Berg T, Mauss S, Keitel V, Rockstroh J, Sarrazin C. Flying Publisher; 2024. p.102-128

11. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, *et al*. Surveillance imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. Gastroenterology 2018;154:1706–1718.е1.

12. Lampertico P, Roulot D, Wedemeyer H. Bulevirtide with or without pegifnalpha for patients with compensated chronic hepatitis delta: From clinical trials to real-world studies. J Hepatol. 2022. 77(5):1422-1430.

13. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2017;67(2):370-398.

14.Sarin SK, Kumar M, Lau GK, Abbas Z, Chan HL, Chen CJ, *et al*. Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Hepatology International. 2016;10:1–98.

**Хепатитис Е вирусна инфекција**

**Маја Ружић**

**Хепатитис Е вирусна инфекција**

**Увод**

Према подацима Светске здравствене организације се процењује да је Xепатитис Е вирусом (ХЕВ) инфицирано око 20,1 милиона људи [1]. Потврђено је пет генотипова ХЕВ (Г1, Г2, Г3, Г4 и Г7) који узрокују инфекције код људи, а који се разликују према епидемиолошким карактеритикама, резервоарима инфекције, клиничким обележјима и исходу инфекције. Генотипови 3, 4 и 7 су зоонозе, а повезују се са настанком хроничне инфекције код имунокмпромитованих болесника [2]. Најчешће епидемије изазване су генотипом 1 [2, 3]. Стопе серопреваленције у свету варирају од 1% до 50% [1], што је последица локалних социјално-културолошких одлика [4, 5]. ХЕВ инфекција је на подручју Републике Србије присутна као зооноза, инфекције су алиментарног порекла, а ризик је конзумација зараженог, недовољно термички одбрађеног меса свиња међу којима се серопреваленца ХЕВ креће између 35 до 45% [6]. Посебну позорност последњих година побуђује могућност преношења ХЕВ путем трансфузије крви и крвних деривата. Студије на даваоцима крви извештавају о широком распону стопа серопреваленције од 6% до 46% [4], док у Србији она износи око 15% [7].

**Индикације за тестирање на ХЕВ**

1. **Тестирање на ХЕВ је индиковано код болесника са клиничком и лабораторијском сликом акутног хепатитиса. А1**
2. **Тестирање на ХЕВ је индиковано код имуносупримираних особа са повишеним трансаминазама. А1**
3. **Тестирање на ХЕВ је индиковано код особа са познатом хроничном болешћу јетре код којих долази до *de novo* пораста трансаминаза. А1**
4. **Тестирање на ХЕВ је индиковано код особа са необјашњеном хроничном болешћу јетре. Ц2**
5. **Тестирање на ХЕВ је индиковано код особа са протеинуријом, без обзира на активност трансаминаза. Ц2**
6. **Тестирање на ХЕВ је индиковано код особа са неразјашњеном етиологијом неуролошког, хематолошког обољења, аутоимуне и болести панкреаса, без обзира на активност трансаминаза. Б1**

Природни ток ХЕВ инфекције доминатно је под утицајем имунолошког статуса пацијената, те разликујемо два клиничка облика болести:

а. Акутни хепатитис Е код имунокомпетентних особа - углавном пролази асимптоматски, посебно у детињству. Симптоматско обољење у форми иктеричног акутног вирсуног хепатитиса се јавља у мање од 5% свих контаката са ХЕВ. Блага иктерична фаза је краткотрајна у односу на друге акутне вирусне хепатитисе, углавном око 2 недеље. Теже форме болести се могу очекивати код пацијената са преегзистентним хроничним обољењима јетре, код трудница у последњем триместру и код старих особа [1]. На подручју Републике Србије нису забележени фулминатни облици ХЕВ инфекције. Такође није забележен ни неповољан утицај ХЕВ инфекције на ток и исход трудноће [8]. Код имунокомпетентних особа након ХЕВ инфекције не долази до развоја хроничног ХЕВ, нити постоји ризик за развој цирозе јетре, односно веће учесталости хепатоцелуларног карцинома (ХЦЦ).

б. Хронични хепатитис код имунокомпромитованих особа - асимтоматска болест све до развоја цирозе. У највећем ризику од хроничне ХЕВ инфекције су пацијенти након трансплантације солидних органа (не након трансплантације матичне ћелије хематопоезе), ХИВ инфицирани, и оболелели од аутоимуних обољења- еритематозни лупус, грануломатозна обољења, ретроперитонеална фиброза или недостатак CD4 лимфоцита [9]. Током година повећава се ризик за развој цирозе јетре, односно ХЦЦ [2].

Постоји могућност да ХЕВ инфекција (акутна или хронична) може бити повезана са екстрахепатичним манифестацијама, узрокованим директним дејством вируса или индиректно, имунолошким механизмима. Најчешће су: неуралгична амиотрофија и *Guillain-Barre*-ов синдром, панкреатитис, тиреодитис, апластична анемија, идиопатска тромбоцитопенијска пурпура, аутоимуни хепатитис, криоглобулинемија [10].

**Дијагностичке методе**

1. **За постављање дијагнозе ХЕВ инфекције препоручујe се комбиновање серолошких анализа за детекцију специфичних антитела и молекуларних метода. А1**
2. **За постављање дијагнозе акутног Е хепатитиса користе се серолошке анализе- детекција специфичних анти-ХЕВ антитела *IgM* и *IgG* класе. Негативан *PCR* ХЕВ РНК не искључује акутну ХЕВ инфекцију. А1**
3. **Детекција ХЕВ антигена из серума указује на активну вирусну репликацију, омогућава постављање дијагнозе у периоду „прозора“ за детекцију анти- ХЕВ IgM антитела када се може користити и ХЕВ РНК *PCR.* A1**
4. **Не препоручује се примена серолошких тестова код имунокомпромитованих болесника. А1**
5. **Дијагноза хроничне ХЕВ инфекције код имунокомпромитованих поставља се позитивним ХЕВ РНК *PCR* из серума дуже од 3 месеца. А1**
6. **Негативан ХЕВ РНК *PCR* тест из столице код имунокомпромитованих након терапије ХЕВ (редукција имуносупресије или примена рибавирина) је показатељ излечења. А1**

Анти-ХЕВ *IgM* антитела се јављају 1 до 4 недеље након трансмисије ХЕВ, маркер су акутне ХЕВ инфекције и детектабилна су у неколико наредних месеци. Анти-ХЕВ антитела *IgG* јављају се касније у току акутне инфекције, трају годинама, ако не и доживотно, и указују на успостављен имунитет код имунокомпететних особа [9].

Код имунoкомпромитованих особа позитивна анти-ХЕВ IgG могу сугерисати на постојање хроничне ХЕВ инфекције за чију потврду је потребно урадити допунску дијагностику- ХЕВ РНК *PCR*.

Генерално се непрепоручује примена серолошких тестова за детекцију антитела код имунокомпромитованих болесника, с обзиром на то да могу бити лажно негативни услед супресије имунског одговора [3]. Код постојања клиничке слике акутног или хроничног хепатитиса у овој популацији се увек саветује тестирање *PCR* методом.

ХЕВ РНК *PCR* постаје позитиван око 3 недеље након инфицирања и виремија остаје детектабилна око 3-6 недеља, док ХЕВ РНК *PCR* у столици може бити позитиван нешто дуже.

Детекција ХЕВ антигена из серума указује на активну вирусну репликацију и омогућава постављање дијагнозе у периоду „прозора“ за детекцију IgM анти-ХЕВ антитела. ХЕВ антиген је позитиван и код особа са хроничним Е хепатитисом, након успешне терапије или елиминације ХЕВ РНК требало би да се негативизује, али може да перзистира неко време након што је ХЕВ РНК *PCR* негативан, тако да присуство ХЕВ антигена не корелира нужно са интензитетом вирусне репликације [11, 12, 13, 14].

Табела 1: Интерперетација ЕЛИСА серолошких тестова за ХЕВ [9].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| IgМ анти-ХЕВ | IgG анти-ХЕВ | Интерпретација |
| Позитивна | Негативна | Акутна инфекција – рана фаза |
| Позитивна | Позитивна | Акутна инфекција – касна фаза |
| негативна | Позитивна | Ранија инфекција или имунитет |

Табела 2: Интерперетација резултата различитих тестова за ХЕВ инфекцију [9].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Тест** | **Значај** | **Ниво препоруке** |
| IgM анти ХЕВ | Акутна инфекција | **А1** |
| IgG анти ХЕВ | Резолуција акутне ии ранија инфекција; имунитет | **А1** |
| ХЕВ Аг серум/столица | Активна инфекција | **А1** |
| ХЕВ РНА серум/столица | Активна вирусна репликација | **А1** |

 **Терапија ХЕВ инфекције**

**Лечење акутног хепатитиса Е**

1. **Акутна ХЕВ инфекција обично не захтева антивирусну терапију. А1**
2. **Примењује се симптоматска, супортивна терапија и нега, уз одговарајућу исхрану и одмор. А1**
3. **Примена рибавирина се може размотрити у случајевима тешког акутног хепатитиса Е као и у случајевима акутног Е хепатитиса на терену друге, хроничне болести јетре како би се спречио настанак АЦЛФ-(„*acute-on-chronic liver failure*“). Ц2**

Акутни хепатитис Е обично има благи до умерени ток, који не захтева хоспитализацију. Примењују се симптоматска и супортивна терапија и нега, укључујући адекватан одмор, одговарајући унос исхране и хептопротектива и примену урсодеоксихолне киселине. Пацијенти са преегзистентном болешћу јетре су у опасности од развоја акутне инсуфицијенције јетре тзв. „*acute-on-chronic liver failure*“ (АЦЛФ). Питање је да ли би рана примена рибавирина спречила настанак АЦЛФ. Постоји мали број приказа случајева о примени рибавирина у лечењу тешког акутног Е хепатитиса [15, 16, 17].

Примена рибавирина је била повезана са брзом нормализацијом вредности трансаминаза и брзим клиренсом ХЕВ РНК у инфекцијама генотипом 1 и 3, а у једном случају забележено је и брзо побољшање синтетске функције јетре. Примена кортикостероида је забележена у појединачним случајевим акутног Е вирусног хепатитиса и била је повезана са побољшањем синтетске функције јетре [18]. Ипак, нема довоњно доказа који би саветовали примену кортикостероида у терапији тешког акутног Е хепатитиса. Такође, није забележено ни негативно дејство кортикостероида на ток акутног Е хепатитиса у приказаним случајевима.

**Лечење хроничног хепатитиса Е**

1. **Код потврђеног хроничног хепатитиса Е код болесника код којих је учињена трансплантација солидних органа као први корак у терапији препоручује се смањење имуносупресије. Б1**
2. **Уколико се виремија одржава и након 3 месеца индикована је примена рибавирина у дози од 600-1000мг дневно током 12 недеља. Б1**
3. **Након 12 недеља примене рибавирина потребно је да се уради** **ХЕВ РНК *PCR* у серуму и у столици. Уколико је негативан у оба узорка, саветује се прекид терапије рибавирином. Ц2**
4. **Уколико је ХЕВ РНК *PCR* у серуму и/или у столици и даље позитиван после 12 недеља терапије рибавирином, она се продужава на 24 недеље. Ц2**
5. **За сада се примена пегилованог интерферона алфа може размотрити у случајевима хроничне ХЕВ код болесника након трансплантације јетре резистетних на примену рибавирина** **Ц2**

Хронична ХЕВ инфекција по правилу се јавља само код имуносупримираних пацијената, пре свега код болесника са трансплантацијом солидних органа. Први корак у лечењу хроничног Е хепатитиса код ових болесника је смањење имуносупресије, при чему се најпре редукује доза такролимуса [19]. Уколико редукција имуносупресије након 12 недеља не доведе до негативизације ХЕВ РНК PCR у крви и столици, саветује се терапија рибавирином [9, 20, 21]. Доза рибавирина је 600-1000мг, а терапија се спроводи током 12 недеља уз праћење појаве нежељених ефеката (хемолизне анемије) и редукцију дозе уколико до ње дође [22]. Рибавирин је тератоген те се у случају примене код жена и мушкараца у репродуктивном периоду саветује примена контрацепције током терапије и 6 месеци по њеном завршетку [22].

Након 12 недеља терапије рибавирином ради се ХЕВ РНК *PCR* у серуму и у столици. Уколико је негативан у оба узорка, саветује се прекид терапије рибавирином [9]. Уколико је позитиван макар само у столици терапија се наставља још 12 недеља јер је показано да је присутво ХЕВ РНК у столици након 12 недеља терапије повезано са ризиком за релапс.

Провера ефикасности терапије је анализа ХЕВ РНК *PCR* у серуму и у столици након 12 недеља од завршене терапије (одређивање стабилног вирусолошког одговора - СВР). Уколико је негативан, сматра се да је пацијент излечен, ризик за релапс не постоји, али увек постоји ризик од реинфекције [22].

Уколико је ХЕВ РНК *PCR* у серуму и/или у столици тада позитиван терапија се поново спроводи, сада у трајању од 24 недеље, а потом поново врши провера ефекта терапије како је наведено [9, 22].

Ако ни након друге спроведене куре рибавирином нема негативизације ХЕВ РНК даља примена рибавирина се не саветује. Пацијенте је потребно редовно пратити у смислу прогресије фиброзе јетре и спроводити скрининг ХЦЦ.

Додатне терапијске опције које су разматране у овим ситуацијама су пегиловани интерферон алфа и софосбувир [9, 22].

Примена пегилованог интерферона алфа током 3 месеца у серији од 3 болесника са трансплантираном јетром довела је до клиренса виремије код сва три пацијента [23].

На културама ћелија и у експериментално моделу је показано да софосбувир може да контролише репликацију ХЕВ, међутим, насупрот *in vitro* опсервацијама, код пацијента са ХЕВ/ХЦВ коинфекцијом код кога је спроведена терапија софосбувиром и даклатасвиром током 12 недеља није довела до елиминације ХЕВ РНК [24, 25].

**Превенција ХЕВ инфекције**

1. **Имунокопромитоване особе, труднице, као и оболеле од хроничних болести јетре је потребно саветовати да избегавају конзумацију термички необрађеног меса и шкољки. Б1**

Превенција ХЕВ инфекције подразумева опште мере у смислу избегавања конзумирања недовољно термички обрађеног свињског меса, дивљих свиња и шкољки. У случају путовања у ендемска подручја избегавати конзумирање воде непознате исправности, као и свежег воћа и поврћа опраног таквом водом [9].

Широко доступна вакцинација не постоји. У Кини је показана ефикасност рекомбинантне вакцине против ХЕВ са протективном ефикасношћу од 87% након 4,5 године.

1. **ЛИТЕРАТУРА**

1. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis E virus infection [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2023 [cited 2025 Jan 9]. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/e/index.htm>

2. British Thoracic Society. Hepatitis E virus guideline [Internet]. British Thoracic Society; 2017 [cited 2025 Jan 9]. Available from: <https://bts.org.uk/wp-content/uploads/2017/06/BTS_HEV_Guideline-FINAL.pdf>

3. Public Health England. Public health operational guidelines for hepatitis E: Health protection response to reports of hepatitis E infection. 2019. Available from: https://assets.publishing.service. gov.uk/government/uploads/system/uploads/ attachment\_data/file/845090/Public\_Health\_ Operational\_Guidelines\_for\_Hepatitis\_E-protection\_ response.pdf.+CDC).

4. Peters van Ton AM, Gevers TJ, Drenth JP. Antiviral therapy in chronic hepatitis E: a systematic review. J Viral Hepat 2015; 22: 965-73. 19.

5. Williams TP, Kasorndorkbua C, Halbur PG, Haqshenas G, Guenette DK, Toth TE, Meng XJ. Evidence of extrahepatic sites of replication of the hepatitis E virus in a swine model. J Clin Microbiol 2001; 39: 3040-6.

6. Lupulović D, Petrović T, Lazić S, Prodanov Radulović J, Došen R, Pušić I. The seroprevalence of HEV in wild boars in Serbia.2011.Jun 28;4(1):19-2.

7. Petrović T, Lupulović D, Jiménez de Oya N, Vojvodić S, Blázquez AB, Escribano-Romero E, Martín-Acebes MA, Potkonjak A, Milošević V, Lazić S, Saiz JC. Prevalence of hepatitis E virus (HEV) antibodies in Serbian blood donors. J Infect Dev Ctries. 2014 Oct 15;8(10):1322-7.

8. Eur J. Obstet Gynecol Reprod Biol, 100 (2001), pp. 9-15, 10.1016/s0301-2115(01)00448-1¸J Clin Virol, 158 (2023), Article 105353, 10.1016/j.jcv.2022.105353

9. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. J Hepatol. 2018;68:1256-71.

10. Luo Q, Chen J, Zhang Y, Xu W, Liu Y, Xie C, Peng L. Viral hepatitis E: Clinical manifestations, treatment, and prevention. *Lancet Infect Dis*. 2024;24(1):123-134.

11. Soothill G, Hessey S, Erotocritou M, Griffiths P, Ijaz S, Thorburn D, et al. Diagnostic utility of hepatitis E virus antigen-specific ELISA versus PCR testing in a cohort of post liver transplant patients in a large university hospital. J Clin Virol. 2018;106:44-8.

12. Lapa D, Brega C, Mammone A, Zaccarelli M, Capobianchi MR, Garbuglia AR. Diagnostic performance of hepatitis E virus antigen assay in hepatitis E virus acute infection. New Microbiol. 2016;40(4):246-50.

13. Montpellier C, Wychowski C, Sayed IM, Meunier JC, Saliou JM, Ankavay M, et al. Hepatitis E Virus Lifecycle an Identification of 3 Forms of the ORF2 Capsid Protein. Gastroenterology. 2018; 154(1):211-23 e8.

14. Yin X, Ying D, Lhomme S, Tang Z, Walker CM, Xia N, et al. Origin, antigenicity, and function of a secreted form of ORF2 in hepatitis E virus infection. Proc Natl Acad Sci U S A. 2018;115(18):4773-8.)

15. Gerolami R, Borentain P, Raissouni F, Motte A, Solas C, Colson P. Treatment of severe acute hepatitis E by ribavirin. J Clin Virol 2011;52(1):60–62.

16. Goyal R, Kumar A, Panda SK, Paul SB, Acharya SK. Ribavirin therapy for hepatitis E virus-induced acute on chronic liver failure: a preliminary report. Antivir Ther 2012;17(6):1091–1096.

17. Péron JM, Abravanel F, Guillaume M, Gérolami R, Nana J, Anty R, et al. Treatment of autochthonous acute hepatitis E with short-term ribavirin: a multicenter retrospective study. Liver Int 2016;36(3):328. Epub 2015 Dec 30.

18. Manka P, Bechmann LP, Coombes JD, Thodou V, Schlattjan M, Kahraman A, et al. Hepatitis E virus infection as a possible cause of acute liver failure in Europe. Clin Gastroenterol Hepatol 2015; 13: 1836-1842.

19. Kamar N, Garrouste C, Haagsma EB, Garrigue V, Pischke S, Chauvet C, ет ал. Factors associated with chronic hepatitis in patients with hepatitis E virus infection who have received solid organ transplants. Gastroenterology 2011;140(5):1481.

20. Khuroo MS, Khuroo MS. Hepatitis E: an emerging global disease - from discovery towards control and cure. J Viral Hepat 2016;23(2):68.

21. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. Gastroenterology 2012;142(6):1388-1397.e1

22. Hepatitis E virus infection. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-e-virus-infection#H1044487342>. Accessed on April 12, 2025.

23. Kamar N, Rostaing L, Abravanel F, Garrouste C, Esposito L, Cardeau-Desangles I, et al. Pegylated interferon-alpha for treating chronic hepatitis E virus infection after liver transplantation. Clin Infect Dis 2010;50(5):e30.

24. Dao Thi VL, Debing Y, Wu X, Rice CM, Neyts J, Moradpour D, Gouttenoire J. Sofosbuvir Inhibits hepatitis E virus replication in vitro and results in an additive effect when combined with ribavirin. Gastroenterology 2016; 150: 82-5.

 25. Donnelly MC, Imlach SN, Abravanel F, Ramalingam S, Johannessen I, Petrik J, еt al. Sofosbuvir and Daclatasvir Anti-Viral Therapy Fails to Clear HEV Viremia and Restore Reactive T Cells in a HEV/HCV Co-Infected Liver Transplant Recipient. Gastroenterology 2017;152(1):300. Epub 2016 Nov 21.

**Акутна инсуфицијенција јетре**

**Никола Митровић**

**Увод**

Акутна инсуфицијенција јетре (АИЈ) је редак и сложен клинички синдром, настао као последица изнененадне и тешке дисфункције јетре услед масивне или субмасивне некрозе хепатоцита уз одсуство њене претходне болести. Клинички се презентује појавом хепатичке енцефалопатије (ХЕ) и коагулопатије, уз пратећу мултиогранску дисфункцију (кардиоваскуларног, респираторног, реналног, имунолошког, метаболичког система). Ради се о животно угрожавајућем клиничком стању, тако да је њено рано препознавање, утврђивање етиологије и спровођење адекватних терапијских мера кључно у побољшању прогнозе ових пацијената. Претходне хроничне болести јетре морају бити искључене, јер настанак инсуфицијенције у овим условима представља потпуно другачији клинички ентитет (*acute-on-chronic liver failure* – *ACLF*) са различитим терапијским приступом и прогнозом у односу на АИЈ [1]. Такође, АИЈ је потребно разликовати и од тешке акутне лезије јетре (*acute liver injury – ALI*), код које постоји коагулопатија, али не и поремећај стања свести. Предвиђање који пацијенти захтевају радикалније терапијске мере као што је хитна трансплантација јетре, у клиничкој пракси је тешко, али веома важно. Правовремено препознавање негативних прогностичких фактора за опоравак и предвиђање високе смртности обезбеђује правовремено пријављивање пацијената на трансплантациону листу и обезбеђивање трансплантације јетре као шансе за њихов опорак.

1. **Појава ХЕ је један од најважнијих прогностичких фактора и обавезно је трагање за њеним првим, суптилним знацима (А1).**

Подела АИЈ је извршена на основу времена које протекне од појаве иктеруса до ХЕ (Табела 1) [2,3,4]. Трајање болести дуже од 28 недеља пре појаве енцефалопатије класификује се као хронична болест јетре.

**Табела 1.** Класификација акутне инсуфицијенције јетре

|  |  |
| --- | --- |
| **Тип акутне инсуфицијенције јетре** | **Време од појаве иктеруса до развоја хепатичке енцефалопатије** |
| Хиперакутна инсуфицијенција јетре | 0-7 дана (краће од 1 недеље) |
| Акутна инсуфицијенција јетре | 8 – 28 дана (1 - 4 недеље) |
| Субакутна инсуфицијенција јетре | 28 – 84 дана (4 – 12 недеља) |

Поремећаји коагулације су саставни део дефиниције АИЈ и одређени су продуженим међународним нормализованим односом (ИНР) (обично се као критеријум узима ИНР >1,5, мада су за настанак АИЈ често потребне знатно више вредности, нпр. ИНР >4), продуженим протромбинским временом (ПВ), као и поремећајем осталих појединачних фактора коагулације (нарочито је значајан фактор V) [5,6].

Инциденција АИЈ процењује се на један до шест случајева на милион особа годишње, и чини до 8% узрока за трансплантацију јетре код одраслих [3,7].

**Етиологија и клиничка презентација**

Узроци АИЈ и начини клиничког испољавања приказани су на Табели 2 [8].

**Табела 2.** Акутна инсуфицијенција јетре - узроци и клинички облици

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Узроци** |  | **Клиничка презентација** |
| Вируси (примарно хепатотропни и остали) | Хепатитис А, Е, Б (+/-Д); ређе ЦМВ, ЕБВ, ХСВ, ВЗВ, Денга вирус, Парвовирус Б-19, вируси хеморагијских грозница | Акутна/фулминантна |
| Лекови / токсини | Парацетамол, фосфор, тровање гљивама (*Amanita phalloides)* | Акутна/фулминантна и субакутна/субфулминантна |
| Антитуберкулотици, хемотерапеутици, статини, НСАИЛ, фенитоин, карбамазепин, екстази, флулоксацилин | Акутна/фулминантна |
| Васкуларни | Буд-Кијари синдром, венооклузивна болест, констриктивни перикардитис, тешка хипоксија јетре („шокна јетра“) | Акутна/фулминантна и субакутна/субфулминантна |
| Трудноћа | Прееклампсија, *HELLP* синдром, масна јетра у трудноћи | Акутна/фулминантна |
| Остало | Вилсонова болест, аутоимуни хепатитис, лимфоми, малигнитети, хемофагоцитна лимфохистиоцитоза | Акутна/фулминантна и субакутна/субфулминантна |

ЦМВ: цитомегаловирус, ЕБВ: *Epstein-Barr* вирус, ХСВ: херпес симплекс вирус, ВЗВ: варичела зостер вирус, НСАИЛ: нестероидни антиинфламаторни лекови, *HELLP*: хемолиза, повишени ензими јетре, тромбоцитопенија.

Када је Србија у питању, истраживање на пацијентима са АИЈ који су лечени у Клиници за инфективне и тропске болести Универзитетског клиничког центра Србије (УКЦС) је показало да је највећа учесталост била вирусне етиологије (и то доминантно ХБВ 67,8%), а затим токсична етиологија (алкохолно тровање 3,6%) и кардиоваскуларни узроци (3,6%), док су остали, неутврђени узроци били заступљени са 14,3% (претпоставља се да се код њих радило о токсично-медикаментозним хепатитисима, Вилсоновој болести или аутоимуном хепатитису) [2].

**Иницијална евалуација пацијената са акутном инсуфицијенцијом јетре**

1. **Сваки пацијент код којег постоји клиничка и биохемијска презентација АИЈ захтева хитну провцену стања, утврђивање етиологије и разматрање потребе превођења у центар који има могућност трансплантације јетре (А1).**
2. **Клиничка слика и радиолошки налази субакутног облика АИЈ могу да имитирају присуство цирозе јетре (Б1).**
3. **Индикације за биопсију јетре код АИЈ су врло уске, и треба је изводити по могућности трансјугуларним приступом, у центру који има искуства са овом процедуром, уз патохистолошки преглед узорка од стране патолога који је специјализован за болести јетре (Б1).**
4. **Рано упућивање пацијената у специјализоване центре омогућава адекватну процену оних који могу имати користи од трансплантације јетре. Истовремено, мултидисциплинарни приступ лечења пружа највећу шансу за спонтано преживљавање пацијената без трансплантације (Ц1).**

Евалуационе мере које је потребно спровести код пацијената са АИЈ су:

* Интензивно трагање за појавом било каквих знакова ХЕ, чак и оних суптилних, тј. супклиниких [1,9].
* Искључити присуство цирозе јетре, оштећење јетре хроничном злоупотребом алкохолних пића или малигну инфилтрацију јетре.
* Размотрити да ли пацијент има неку од контраиндикација за хитну трансплантацију јетре; постојање контраиндикација не би требало да спречи упућивање у специјалне центре.
* Утврђивање етиологије АИЈ омогућава примену специфичне терапије и олакшава прогностичку стратификацију.
* Саветује се превођење пацијената у јединице интензивног лечења уколико је вредност ИНР >1,5 удружено са појавом ХЕ или других негативних прогностичких фактора.
* Рана консултација са особњем из трансплантационих центара, чак и ако пацијент у том тренутку не испуњава критеријуме.

**Утврђивање етиологије акутне инсуфицијенције јетре**

1. **Утврђиваље етиологијe АИЈ је од прворазредног значаја, јер у великој мери утиче на прогнозу, а одређује и специфичне терапијске мере које је потребно применити (А1).**
2. **Саветује се спровођење токсиколошких анализа из крви и урина. Уколико постоји могућност о ингестији токсичне дозе парацетамола потребно је започети примену Н-ацетилцистеина што пре (Б1).**
3. **Увек треба спровести микробиолошке тестове на вирусну етиологију АИЈ, а саветује се и испитивање могућих удружених узрока (Б1)**
4. **Аутоимуна етиологија АИЈ треба бити претпостављена код пацијената са другим аутоимуним болестима, повишеним нивоом имуноглобулина и позитивним аутоантителима (Б1).**
5. **Пажљива анализа клиничког контекста је од суштинског значаја за идентификацију ређих узрока АИЈ (Ц1).**
6. **АИЈ са израженим асцитом треба побудити сумњу на акутни Бад-Кијаријев синдром (Б1).**
7. ***Coombs* негативна хемолитичка анемија и висок однос билирубина и АФ су карактеристике АИЈ услед Вилсонове болести (Б1).**
8. **Потребно је спровести допунске дијагностичке поступке у циљу идентификације потенцијалне системске болести која се може манифестовати као АИЈ (Ц3).**

Клиничке карактеристике које могу указати на етиологију АИЈ су:

* Малигна инфилтрацијa - анамнестички податак о постојању претходне малигне болести, масивна хепатомегалија, повећана вредност алкалне фосфатазе (АФ) или туморских маркера. Важно је искључити малигну инфилтрацију јетре код пацијената са анамнезом о малигној болести и хепатомегалијом [10,11].
* Акутна исхемијска лезија јетре (пацијенти са срчаном или респираторном инсуфицијенцијом) - значајно повишене вредности трансаминаза, повећан ниво лактат дехидрогеназе (ЛДХ) и креатинина, који се нормализују након успостављања адекватне кардиоциркулаторне функције и отклањања узрока хипоксије јетре. Од трансаминаза нарочито је значајан висок ниво аспартат-аминотрансферазе (АСТ) (обично и преко 10.000 IU/L), ниво АСТ је виши најмање два пута од вредности ананин-аминотрансферазе (АЛТ), а вредност билирубина у почетној фази може бити чак и нормална [12,13]. Најшешће се јавља код старијих пацијената са кардиоваскуларним поремећајима или срчаном инсуфицијенцијом [12].
* Интоксикација парацетамолом (ацетаминофеном) - високе вредности трансаминаза и ниске вредности билирубина; брзо напредујућа клиничка слика АИЈ, ацидоза и ренална инсуфицијенција. Ниски фосфати могу бити добар прогностички фактор. Предозирање парацетамолом се карактерише екстремно високим вредностима АЛТ (>10.000 IU/L), а од значаја је ендогени ниво глутатиона пре тровања [14,15,16].
* Токсичност осталих лекова (изузев парацетамола) – могућ је субакутни клинички ток који имитира погоршање цирозе јетре. Охрабрујући је податак да оштећење јетре индуковано лековима само у 10% прогредира до АИЈ, али са друге стране укоклико се развије, око 80% пацијената има лошу прогнозу са смртним исходом [17].
* Акутни Бад-Кијари синдром - на њега указују бол у трбуху, асцитес и хепатомегалија; током ехосонографског прегледа крвних судова јетре присутан је губитак венског сигнала и обрнути проток крви у портном венском систему. Дијагноза се поставља на основу испитивања крвних судова јетре [18].
* Вилсонова болест - пацијенти су обично млађи од 20 година, имају *Coombs* негативну хемолитичку анемију, висок однос билирубина и АФ, Кајзер-Флајшеров прстен при офталмолошком прегледу, низак ниво мокраћне киселине. Специфичније, на Вилсонову болест указују низак ниво церулоплазмина у крви и повећано изулучивање бакра урином. Посебно треба бити опрезан јер је могућа и удружена вирусна инфекција јетре или њено токсично оштећење [19,20,21,22].
* Тровање гљивама (*Amanita phalloides*) - код ових пацијената јављају се изражени гастроинтестинални симптоми након ингестије а пре појаве АИЈ, а чест је и развој акутне реналне инсуфицијенције[23,24].
* Аутоимуни хепатитис - обично је присутна субакутна презентација АИЈ, могу бити позитивна аутоантитела, повећан ниво имуноглобулина у крви (и то *IgG*), а карактеристичан је патохистолошки налаз јетре у којем доминира лимфо-плазмооцитна инфилтрација портних простора у поређењу са вирусним и другим етиологијама [25,26,27].
* Хепатитис Б вирусна (ХБВ) инфекција - најчешћи вирусни узрок тешке акутне лезије јетре и АИЈ; јавља се у току акутне инфекције ХБВ, услед делта вирусне суперинфекције или реактивације ХБВ код хроничних носилаца. Има већу стопу смртности у поређењу са инфекцијама другим хепатотропним вирусима. У данашње време јавља се код невакцинисаних особа, уз податак о инокулационом ризику, а у преиктеричном стадијуму могуће је присуство манифестација депоновања имунских комплекса (као што су артралгије, *Gianoti-Crosti* синдром) [28,29].
* Хепатитис А вирусна (ХАВ) инфекција – код <1% пацијената развија се АИЈ, а може имати хиперакутни или акутни клинички ток. Чешће се јавља код старијих особа, са лошијом прогнозом у овој популацији. Често су присутни гастроинтерстинални симптоми у преиктеричном стадијуму, а позитивна је социоепидемиолошка анамнеза за феко-оралну инфекцију [30].
* Хепатитис Е вирусна (ХЕВ) инфекција - АИЈ се најчешће испољава по хиперакутном току и има ниску смртност. Лошија прогноза се очекује код старијих пацијената, трудница и оних са већ постојећим хроничним болестима јетре. Клиничке и епидемиолошке крактеристике су сличне ХАВ хепатитису [31,32].
* Херпес симплекс вирус (ХСВ) и цитомегаловирус (ЦМВ) су ређи узроци АИЈ. Чешћи су код имуносупримираних пацијената, пацијената са имуносупресивним коморбидитетима или са терапијом која модификује и умањује имунски одговор. Одсуство кожних лезија код ХСВ инфекције не искључује дијагнозу. Прогноза је најчешће лоша [33].

Лековима изазвано оштећење јетре, нарочито парацетамолом, представља један од најчешћих узрока тешке акутне лезије јетре и АИЈ. При првом контакту са пацијентима са АИЈ саветује се спровођење токсиколошких анализа и одређивање нивоа парацетамола у крви, иако резултати о њиховим нивоима често могу бити негативни. Прогноза је лошија код пацијената са постепеним и вишекратним уносом парацетамола. Код ових пацијента чешће се развоја мултиорганска инсуфицијенције у поређењу са онима који су парацетамол унели одједном. Уколико постоји и најмања сумња о предозирању парацетамолом, а пацијент већ има коагулопатију и повишене серумске трансаминазе, саветује се започињање примене Н-ацетилцистеина.

Код аутоимуне етиологија АИЈ могу бити одсутни удружени знаци (повишен ниво имуноглобулина, позитивна аутоантитела, анамнеза о некој другој аутоимуној болести) и тада је потребно спровести биопсију јетре. Рана терапија кортикостероидима може бити ефикасна, али изостанак побољшања након седам дана примене представља индикацију за хитну трансплантацију јетре.

**Анализе које је потребно спровести код пацијената са акутном инсуфицијенцијом јетре**

1. **Након хитне хоспитализације пацијената са АИЈ потребно је спровести специфичне лабораторијске анализе како би се проценила тежина лезије јетре, поставила етиолошка дијагноза, проценила прогноза за пацијенте који су кандидати за хитну трансплантацију и искључиле компликације (нпр. акутни панкреатитис) (А1).**

Анализе које је потребно спровести након хоспитализације пацијената са АИЈ приказане су на Табели 3.

**Табела 3.** Aнализе које је потребно хитно спровести при дијагностиковању АИЈ

|  |  |
| --- | --- |
| **Улога анализа** | **Лабораторијске анализе** |
| Процена тежине лезије јетре | - ПВ, ИНР, активирано тромбопластинско време, фактор V и фибриноген.- Анализе функције јетре: АСТ, АЛТ, АФ, γ-ГТ, ЛДХ, билирубин (конјуговани и неконјуговани) и креатин киназа |
| Процена функције бубрега | - Одређивање сатне диурезе\* Низак ниво урее је показатељ тешке дисфункције јетре.\* Измерена вредност креатинина може одступати од реалне вредности због повишеног билирубина. |
| Метаболички статус | - Гасне анализе из артеријске крви (ацидобазни статус, парцијални притисак ксиеоника и угљен диоксида, ниво лактата).- Одређивање нивоа амонијака у крви  |
| Утврђивање етиологије АИЈ | - Токсиколошки скрининг у крви и урину, као и одређивање нивоа парацетамола у серуму.- Серолошки скрининг на вирусне инфекције: - *HBsAg*, анти-*HBc IgM* (код нејасних случајева и ХБВ ДНК *PCR*), серологија на ХДВ (ако је тест на *HBsAg* позитиван). - анти-ХАВ *IgM*. - анти-ХЕВ *IgM*. - анти-ХСВ *IgM*, анти-ВЗВ *IgM*, *PCR* на ЦМВ, ХСВ, ЕБВ, парвовирус Б-19 и ВЗВ. |
| Маркери аутоимуних болести јетре | - АНА, АГМА, анти-ЛКМ1, АМА, АНЦА |
| Утврђивање постојања компликације у виду панкреатитиса | - Одређивање амилазе, панкреасне амилазе и липазе у серуму, као и амилазе у урину. |
| Утврђивање суперинфекције | Стандардне микробиолошке културе (брис носа и гуше, култура спутума, уринокултура, хемокултуре)  |
| Радиолошки прегледи | - ултразвучни преглед трбуха (када постоји могућност и компјутеризована томографија (ЦТ) трбуха)- Редгенски снимак плућа (по потреби ЦТ грудног коша)- ЕКГ |

\*посебна напомена; АНА-антинуклеусна антитела; АГМА-антиглаткомишићна антитела; АМА-антимитохондријална антитела; АНЦА-антинеутрофилна цитоплазматска антитела; антиЛКМ1- анти *liver kidney* антитела

Код сваког пацијента са АИЈ потребно је редовно пратити следеће виталне парамере: (1) вредности крвног притиска и пулса; (2) број респирација, ритам дисања и сатурацију хемоглобина кисеоником (САТ О2) пулсним оксиметром; (3) сатну диурезу; (4) процена неуролошког статуса. Процена неуролошког статуса од стране медицинског особља је веома значајна и потребно ју је вршити на свака 2 часа. На тај начин се могу препознати почетни и дискретни знаци појаве ХЕ, а такође се процењује и њена даља еволуција. Свака *de novo* појава знакова церебралне дисфункције (промена у циклусу будности и спавања, иритабилност, ментална успореност, немогућност концентисања) или у нивоу свести указује на ХЕ. Истовремено, потребно је искључити и друге узроке поремећаја стања свести, као што су апстиненцијални синдром услед престанка конзумације алкохола или психоактивних супстанци, као и други метаболички узроци. Развој ХЕ другог или вишег степена је индикација за трансфер пацијента у јединицу интензивног лечења због потенцијалне потребе за механичком вентилацијом услед респираторне инсуфицијенције. Употреба седатива на одељењу општег типа је контраиндикована; сви агитирани пацијенти који би захтевали примену седатива треба да буду преведени у јединицу интензивног лечења.

**Превођење пацијената у специјализоване установе**

1. **Сви пацијенти са АИЈ или тешком акутном лезијом јетре треба да буду разматрани за превођење у специјализоване установе (Б1).**
2. **Пацијенти са АИЈ који развију ХЕ другог или вишег степена треба да буду смештени у јединице интензивног лечења где се може спроводити механичка вентилација, као и остала мултиорганска подршка (Ц1).**
3. **Пацијенти са АИЈ и лошим прогностичким факторима за преживљавање без трансплантације јетре, треба да буду благовремено упућени у трансплантационе центре (Б1).**
4. **Пацијентима који захтевају транспорт у специјализоване установе треба осигурати претходну стабилизацију кардиоциркулаторне функције, интубацију и адекватну механичку вентилације уколико је то потребно (Ц1).**
5. **Рутинску примену свеже смрзнуте плазме (ССП), криопреципитата или концентрата фактора коагулације треба избегавати (Б1). Тромбоеластографија може бити корисна у овој процени (Б2).**

Eволуција АИЈ је веома непредвидива, посебно код хиперакутног облика. Сви пацијенти са тешком акутном лезијом јетре треба да буду разматрани за превођење у терцијарну здравствену установу која има искуства у лечењу АИЈ и са могућношћу за трансплантацију јетре (Табела 4). Чак и пацијенти који нису кандидати за трансплантацију јетре треба да буду разматрани за превођење у циљу побољшања шансе за њихово преживљавање.

Промене у менталном стању могу бити суптилне. Чак и блага ХЕ може указивати да ће наступити животно угрожавајуће стање у року од неколико сати. Стога се саветује разматрање превођења са појавом било каквих промена у менталном статусу, ако је ИНР >1,5, или у случају хипогликемије или метаболичке ацидозе. Пре започињања транспорта потребно је да пацијенте прегледају лекари из јединице интензивног лечења који имају искуство у транспорту критично оболелих.

Стандарди које је потребно испунити приликом транспорта ових пацијената треба да буду у складу са препорукама удружења интензивне медицине [34]. Током транспорта потребно је континурно праћење и подршка свих виталних функција – циркулаторног волумена, крвног притиска и пулса, респираторне функције, диурезе, нормогликемије. Пласирање централних венских катетера (ЦВК) и артеријских линија може бити отежано због коагулопатије која прати АИЈ. Рутинска примена ССП, криопреципитата или концентрата фактора коагулације се треба избегавати јер може утицати на процену прогнозе. Уколико су удружени повишена вредност ИНР-а, низак број тромбоцита и низак ниво фибриногена, повезани су са повећаним ризиком од крварења. Ако је број тромбоцита испод 30.000/μL, трансфузија тромбоцита се може применити пре пласирања приступних линија крвних судова. Исто се односи и на примену криопреципитата и ССП**.** Тромбоеластографија пружа допунске информације о коагулационом статусу, и уколико је доступна треба је применити [35,36]**.** Саветује се избегавање пласирања ЦВК преко *vene subclavie* због високог ризика од компликација.

**Табела 4.** Предложени критеријуми за упућивање пацијената са акутном инсуфицијенцијом јетре у специјализоване установе

|  |  |
| --- | --- |
| **Етиологија** | **Критеријуми** |
| Тровање парацетамоломом и хиперакутни облик АИЈ | - Артеријски pH <7,20 или HCO3 <18 mmol/L- ИНР >3,0 другог дана или >4,0 током наредних дана- Олигурија и/или повишен ниво креатинина- Измењен ниво свести- Хипогликемија- Повишен ново лактата који не реагује на надокнаду течностима |
| АИЈ узрокована другим етиолошким факторима (сем тровањем парацетамолом) и остали облици АИЈ (сем хиперакутног) | - Артријски pH <7,30 или HCO3 <20 mmol/L- ИНР >1,8- Олигурија/ренална инсуфицијенција или вредност натријума у крви <130 mmol/L- ХЕ, хипогликемија или метаболичка ацидоза- Билирубин >300 μmol/L (17,6 mg/dL)- Прогресивно смањење величине јетре |

**Терапија акутне инсуфицијенције јетре**

Одмах по постављању дијагнозе АИЈ потребно је започети лечење. Оно се састоји од: (1) примене специфичних терапијских мера зависно од етиолошког фактора и (2) терапије усмерене ка корекцији насталих поремећаја различитих органских система и метаболичких процеса који настају услед инсуфиције хепатоцита.

**А. Специфичне терапијске мере усмерене ка етиолошким факторима који доводе до акутне инсуфицијенције јетре**

1. **Терапијске мере усмерене ка узроку АИЈ потребно је применити што пре, јер њихова правовремена примена може побољшати прогнозу (А1).**

Специфичне терапијске мере су приказане на Табели 5 [2,4,8].

**Табела 5.** Специфичне терапијске мере усмерене ка узроцима акутне инсуфицијенције јетре

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Етиологија АИЈ** | **Специфична терапија** | **Дозе лекова и напомене** |
| Интоксикација парацетамолом | Орална примена активног угља | 1 g/kg ТТ; започети до 4 сата од интоксикације |
| Н-ацетилцистеин | 150 mg/kg ТТ у првих 15 минута, затим 50 mg/kg ТТ наредна 4 сата, затим у наредних 16 сати 100mg/kg ТТ; примењује се у првих 24-36 сати од интоксикације |
| Токсични ефекти других лекова – идиосинкратички механизам | Н-ацетилцистеин | Иста доза као за тровање ацетаминофеном; ефикасност је и даље предмет инспитивања |
| метилпреднизолон | 1-2 mg/kg ТТ током неколико недеља са постепеним смањивањем дозе |
| урсодеоксихолна киселина | 250–500 mg на осам сати |
| Хепатитис Б вирусна инфекција | ентекавир | 0,5mg једном дневно |
| тенофовир дизопроксил фумарат | 245 mg једном дневно  |
| тенофовир алафенамид | 25 mg једном дневно |
| ламивудин | 100 mg једном дневно; саветује се уколико претходни антивирусни лекови нису доступни |
| Хепатитис Е вирусна инфекција | рибавирин | 600 mg два пута дневно |
| Херпес симплекс вирусна инфекција | ацикловир | 10 mg/kg ТТ три пута дневно |
| Аутоимуни хепатитис | метилпреднизолон | 1-2 mg/kg ТТ дневно |
| Вилсонова болест | Д-пенициламин | 2400 mg дневно |
| Плазмафереза | Може бити од користи |
| Бад-Кијари синдром | Антикоагулантна терапија | Терапијске примене нискомолекуларноg хепарина |
| Трансјугуларни интрахепатички портосистемски шант | Што ранија интервенција |
| Акутна масна јетра у трудноћи, *HELLP* синдром | Зaвршетак трудноће | Порођај спровести што пре |
| Тровање печуркама (*Amanita phalloides*) | Орална примена активног угља | 1 g/kg TT започети што пре након тровања |
| силибинин | 20-50 mg/kg TT дневно, током 48-96 сати |
| пеницилин Г | 300.000-1.000.000 i.j. дневно |

TT – телесна тежина

**Б. Терапијске мере усмерене ка корекцији насталих поремећаја различитих органских система и метаболичких процеса**

**Збрињавање поремећаја кардиоциркулаторног система**

Препоруке у збрињавању кардиоциркулаторних поремећаја су:

1. **Већина пацијената са АИЈ су у стању смањеног циркулаторног волумена и захтевају надокнаду волумена кристалоидним растворима (Б1).**
2. **Хипотензија која се одржава и поред надокнаде волумена захтева збрињавање у јединицама интензивног лечења где постоји могућност примене вазопресорних агенаса уз континуирани мониторинг крвног притиска и пулса (Б1).**
3. **Норадреналин (норепинефрин) је вазопресор избора (А1).**
4. **Преоптерећење волуменом је штетно као и његова недовољна надокнада (Б1).**
5. **Збрињавање хипоксичног оштећења јетре ће у већини случајева захтевати употребу инотропних лекова (Ц1).**
6. **Циљна вредност крвног притиска није јасно дефинисана, али се генерално саветује да вредност средњег артеријског притиска (*MAP*) буде виша од 60 mmHg (Ц1).**
7. **Примена хидрокортизона не смањује стопу морталитета код АИЈ, али смањује потребу за високим дозама вазопресора (Б1).**

Већина пацијената са АИЈ развија системску вазодилатацију са смањеним ефективним циркулаторним волуменом крви. Хиперлактатемија која се одржава и након надокнаде волумена је у корелацији са тежином АИЈ, јер јетра није у стању да метаболише повећану продукцију лактата [37]. У циљу надокнаде циркулаторног волумена саветује се употреба кристалоидних раствора (нпр. раствор натријум-хлорида), док се примена колоидних раствора (нпр. хуманих албумина) у ову сврху не саветује. Иницијални избор раствора би требало извршити у односу на вредности биохемијских анализа крви и клиничког статуса. Хиперхлоремију треба избегавати, јер је повезана са повећаним ризиком од бубрежне инсуфицијенције [38]. Примена раствора хуманих албумина се саветује код удружене сепсе и септичког шока, постојања асцитеса, плеуралних излива и за надокнаду ниске вредности албумина у крви [39]. Са друге стране, и преоптерећење волуменом и упоран позитиван баланс течности повезан је са повишеном смртношћу код АИЈ, због могућих едема и поремећаја микроциркулације тако да је такође треба избегавати.

Након адекватне волуменске надокнаде, упорна хипотензија захтева лечење применом вазопресора. С обзиром да је у АИЈ повишен срчани минутни волумен уз смањен периферни васкуларни отпор, препоручује се примена норадреналина у почетној дози од 0,05 µg/kg/min. Уколико доза норадреналина пређе 0,2–0,3 µg/kg/min, потребно је размотрити примену вазопресина у ниској дози (1–2 јединице на сат). *MAP* би требало да буде виши од 60 mmHg. Више вредности *MAP* (преко 75 mmHg) би биле корисне у циљу превенције бубрежне инсуфицијенције код пацијената са претходном хипертензијом. Са друге стране, повећањем *MAP* повећана је учесталост атријалне фибрилације, па је потребан нарочити опрез [40].

Да ли примена хидрокортизона код пацијената са АИЈ који имају шок отпоран на вазопресоре утиче свеукупно на прогнозу, још увек није потпуно јасно (могућа реактивација херпесвирусних инфекција) [41,42].

**Збрињавање поремећаја респираторног система**

1. **У случају потребе за механичком вентилацијом код пацијената са АИЈ саветује се примена стратегија коjе штите плућа (*lung protective ventilation*), уз уобичајене начине седације (Б1).**
2. **Треба избегавати како прекомерну хиперкапнију, тако и хипокапнију (Б1).**
3. **Потребно је спроводити редовне мере физикалне терапије респираторног система, а пнеумонију повезану са механичком вентилацијом треба превенирати на све могуће начине (Ц1).**
4. **У случају хипоксемије у току АИЈ поребно је применити све доступне дијагностичке процедуре и начине лечења у циљу њене корекције (Б1).**

Заштита дисајних путева путем оротрахеалне интубације је неопходна у случају прогресије ХЕ са квантитивним поремећајем стања свести. Код мањег броја пацијената са АИЈ може бити потребна и механичка вентилација због респираторне инсуфицијенције са хипоксијом. Неинвазивна вентилаторна подршка треба да се избегава код пацијената са израженом ХЕ или у случају постојања тешких метаболичких поремећаја, због високог ризика од неуролошког погоршања, аспирације и лоше комплијансе. Седација се обично спроводи краткотрајном применом опијата и пропофолом. Иако пропофол може снизити крвни притисак код пацијента са недовољним циркулаторним волуменом, његова примена има повољне ефекте због смањења церебралног метаболизма и потрошње кисеоника, а има и антиконвулзивна својства. Вредности угљен диоксида у артеријској крви (pCO2) треба одржавати између 4,5 и 5,5 kPa (34–41 mmHg), а саветује се избегавање како хиперкапније, тако и хипокапније. Дисајни волумен *(tidal volumen - TV)* треба одржавати у опсегу od 6 do 8 mL/kg идеалне телесне тежине. Учесталост акутног респираторног дистрес синдрома (АРДС) или акутне повреде плућа (*acute lung injury - ALI*) релативно је ретка код пацијената са AИЈ и изгледа да не повећава укупни морталитет [43]. Превенција пнеумоније повезане са механичком вентилацијом се мора стално спроводити кроз одговарајућу тоалету дисајних путева, примену мера физикалне терапије и правилнм позиционирање пацијента. Трахеалне аспирате треба редовно узорковати на микробиолошке прегледе (културе) ради правовременог откривања инфекције коју је потребно што пре лечити.

Уколико се АРДС развије, потребно је примењивати стандрадне принципе интензивистичког лечња, с тим да се не саветује примена рекрутмент техника, нити вентилација у прон позицији због ризика од церебралних компликација [44,45]. Високе нивое *PEEP* (>12cm H2O) треба такође избегавати због потенцијално неповољног утицаја на мождану циркулацију. Код мање групе пацијената може се размотрити екстракорпорална циркулација (*ECMO*), али само у условима адекватне техничке и стручне опремљености.

Посебан проблем у току АИЈ представља утврђивање етиологије хипоксемије. Могући узроци су: хепатопулмонални синдром, АРДС, хиповентилација због израженог асцитеса и повећаног интраабдоминалног притиска, инфекција респираторог тракта, поремећена кардиоциркулаторна функција [46].

**Збрињавање поремећаја гастроинтестиналног тракта**

1. **Пацијенти са AИЈ имају повећану потрошњу енергије. Уколико је нормалан начин исхране отежан, саветује се примена ентералне или парентералне исхране (Б1).**
2. **Треба избегавати исхрану преко назогастричне сонде (НГС) код болесника са прогресивном ХЕ (Ц1).**
3. **Након започињања ентералне исхране, потребно је пратити ниво амонијака у крви (Ц1).**
4. **При доношењу одлуке о примени инхибитора протонске пумпе (ИПП) потребно је узети у обзир корист и ризик од њихове примене. Уколико је присутна изражена коагулопатија саветује се примена ових лекова, а ризци примене би били настанак спонтаног бактеријског перитонитиса (СБП) уколико је присутан асцитес, као и ентероколитиса узрокованог бактеријом *Clostridioides difficile* (Б1).**
5. **Уколико се спроводи ентерална исхрана саветује се разматрање прекида примене ИПП (Ц1).**

Код пацијената са АИЈ саветује се нормална, перорална исхрана. Прогресивна ХЕ или анорексија могу довести до смањеног уноса калорија, тако да се у тим условима саветује примена НГС ради олакшавања ентералне исхране. Потенцијални ризици представљају могућност крварења приликом пласирања НГС са застојем желудачког садржаја и аспирацијом ако ХЕ напредује. Смернице у вези са нутритивним потребама код пацијената са АИЈ углавном су емпиријске. Калоријске и протеинске потребе су сличне критично оболелим од других етиологија. Саветује се редовно праћење нивоа амонијака у крви након започињања ентералне исхране како би се избегла значајна хиперамонијемија. Појава илеуса и ризик од неоклузивне исхемије црева могу бити повезани са бактеријском транслокацијом кроз зид црева, што би представљало индикацију за тоталну парентералнеу нутриције (ТПН).

Пацијенти са АИЈ имају повећану потрошњу енергије (за 18 до 30%), сличну оној код других критично оболелих пацијената. Рано увођење ентералне исхране смањиће губитак мишићне масе и ризик од гастроинтестиналног крварења. Примена липидних емулзија се саветује, с тим да је потребно праћење липидног профила заједно са креатинин киназом, са циљем одржавања нивоа триглицерида <3,0 mmol/L. Примена раствора аминокиселина се такође саветује при ентералној или парентералној исхрани, с тим да се саветује редовно праћење ниво амонијака због ХЕ.

Код пацијената са АИЈ постоји умерен ризик од панкреатитиса (нарочито код хиперакутног облика), а постојање тешког панкреатитиса представља релативну контраиндикацију за хитну трансплантацију јетре, тако да се саветује опрез.

ИПП се обично рутински примењују због коагулопатије и мултиорганске инсуфицијенције, а прекид примене се саветује када се успостави ентерална исхрана [47,48,49].

**Збрињавање метаболичких поремећаја**

1. **Редован мониторинг поремећаја метаболичких процеса и њихова правилна корекција су веома значајне у лечењу пацијената са АИЈ (А1).**
2. **Хипогликемија је честа, повезана је са повећаним морталитетом и треба је хитно кориговати, истовремено избегавајући и хипергликемију (Б1).**
3. **Хипонатремија је директно повезана са неповољним исходом АИЈ и треба је кориговати ради одржавања концентрација натријума у серуму између 140 и 150 mmol/L (Б1).**
4. **Повишени лактати у крви су повезани са њиховом повећаном продукцијом, као и смањеном елиминацијом, и самим тим је лош прогностички маркер (Б1).**
5. **Хиперамонијемија је директно повезана са ХЕ и треба је лечити свим доступним средствима (А1).**

AИЈ је често повезана са електролитним и метаболичким поремећајима. Хипогликемија је честа компликација АИЈ, има мултифакторијалну етиопатогенезу те је потребно често одређивање нивоа глукозе у крви, оптимално свака 2 сата. Брзе болусе концентроване глукозе треба избегавати јер могу изазвати велике осмотске промене у интраваскуларним и церебралним течностима. Супротно, хипергликемија може додатно погоршати повишен интракранијални притисак (ИКП) и треба је избегавати. Циљни ниво гликемије је између 8,3-10,0 mmol/L. Инсулин треба примењивати само уколико је вредност гликемије изнад 11,1 mmol/L [50,51].

Хипонатремија је такође релативно честа код пацијената са АИЈ, посебно код хиперакутних облика, треба је хитно лечити, и саветују се вредности натријума у крви између 140-145 mmol/L. Брзе промене натријемије такође треба избегавати, а корекција треба бити пропорционална стопи пада, која не сме прелазити 10 mmol/L у току 24 часа [52]. Хемодијализа се може користити за корекцију хипонатремије, одржавање баланса течности и контролу ацидозе.

Ацидоза, повећани лактати и снижени бикарбонати су чести код пацијената са хиперакутном и акутном АИЈ и имају мултифакторијалну патогенезу. Хемодијализа се спроводи код већине пацијената код којих су лактати идентификовани као додатни прогностички фактор, а и ацидоза (pH <7,2) је такође уврштена у индикације за хемодијализу [37].

Амонијум јон у крви је кључни посредник у развоју ХЕ и церебралног едема код АИЈ, тако да третман хиперамонијемије има посебан значај. Терапијске препоруке се односе на:

а) мере за смањење апсорпције амонијака у цревима: примена лактулозе у дози од 45-60 g дневно. Може се додати и неапсорбилни антибиотик рифаксимин у дози од 3x400 mg ради синергистичког ефекта. Чишћење црева дубоким клизмама на 12 сати.

б) рестрикцију уноса протеина: саветује се рестрикција уноса протеина на 20 g за 24 часа, а прекомерно рестриктиван унос протеина треба избегавати како би се спречила протеинско-енергетска малнутриција.

ц) стимулацију уреогенезе: применом Л-орнитин, Л-аспартата (ЛОЛА) у дози 5 g na 8 сати.

д) хемодијализу: у случајевима тешке хиперамонијемије која не реагује на поменуте терапијске мере.

**Збрињавање поремећаја бубрежне функције**

1. **Рано увођење терапије замене бубрежне функције (*renal replacement therapy* - *RRT*) тј. хемодијализе се саветује код бубрежне инсуфицијенције коју није могуће кориговати конзервативним мерама лечења, код перзистентне хиперамонијемије, тешке хипонатремије и других метаболичких поремећаја, као и у циљу контроле телесне температуре (Ц1).**
2. **Примена антикоагулантне терапије током хемодијализе остаје предмет расправа, а уколико се користе препарати цитрата у ову сврху неопходно је пажљиво праћење метаболичког статуса (Б1).**
3. **Континуиране методе хемодијализе треба увек спроводити код критично оболелих пацијената са АИЈ, док интермитентне поступке треба избегавати (Ц1).**
4. **За терапију хепатореналног синдрома саветује се комбинована примена хуманих албумина и терлипресина (Б1).**

Акутно оштећење бубрега (АКИ) је често код пацијената са АИЈ. Између 40% и 80% пацијената са АИЈ развијају АКИ, што је повезано са повећаним морталитетом и дужим опоравком. Фактори ризика за АКИ су: повишена старост пацијената, АИЈ изазван парацетамолом, артеријска хипотензија, присуство синдрома системског инфламаторног одговора (СИРС) и инфекција [53,54]. Мере превенције развоја АКИ су: корекција хипотензије, промптно лечење инфекција, избегавање примене нефротоксичних лекова (нпр. аминогликозида) и пажљива употребу радиолошких процедура које захтевају интравенски контраст. У лечењу се примењује и хемодијализа [55].

Хепаторенални синдром (ХРС) је подтип АКИ код АИЈ и карактерише се тешком вазоконстрикцијом крвних судова бубрега и очуваном тубуларном функцијом, а често је изазван системском инфламацијом и ендотоксемијом. Кључне карактеристике ХРС су одсуство протеинурије или хематурије, серумски креатинин >133 µmol/L који перзистира упркос волуменској експанзији са албуминима и непостојање других узрока оштећења бубрега (нпр. шок, изложеност нефротоксичним лековим, контрастним средствима). Терапија ХРС подразумева следеће мере:

а) експанзија циркулаторног волумена применом инфузија хуманих албумина у дози од 1 g/kg ТТ дневно током 1-2 дана, до максимално 100 g дневно у циљу побољшања перфузије бубрега.

б) примена вазопресора – терлипресин (у циљу спречавања спланхничне вазодилатације и побољшања системског васкуларног отпора) у дози од 0,5–1 mg сваких 4–6 сати, са титрацијом према ефекту примене. Норадреналин је алтернатива терлипресину, нарочито уколико терлипресин није доступан.

ц) континуирана хемодијализа из истих разлога као и код других облика АКИ.

д) трансјугуларни интра-хепатични портосистемски шант (*TIPS*) који треба размотрити код пацијената са ХРС који не реагују на примену напред наведене терапије, посебно када трансплантација јетре није одмах доступна.

**Збрињавање поремећаја коагулације**

1. **Не препоручује се рутинска примена ССП, појединачних фактора коагулације или тромбоцита, док се њихова примена саветује у специфичним ситуацијама, као што су: активно крварење, постављање система инвазивног мониторинга или пласирање венских и артеријских линија (Б1).**
2. **Циљни ниво хемоглобина у крви је преко 70 g/L, а уколико је нижи индикована је трансфузија еритроцита (Б1).**
3. **Примена нискомолекуларног хепарина (*LMWH*) у циљу профилаксе венског тромбоемболизма је некада индикована (Ц1).**

Поремећај система коагулације је критеријум дијагнозе АИЈ. Брзе промене ПВ или ИНР су карактеристичне за ове пацијенте и имају значајну прогностичку вредност. Тромбоцитопенија, снижени нивои циркулишућих про- и анти-коагулантних протеина и повећање *PAI-1* (који фаворизује фибринолизу) често се региструју код пацијената са АИЈ. Међутим, ове абнормалности нису увек повезане са истовременим повећањем ризика од крварења [56]. Скорашња истраживања су показала да већина пацијената са АИЈ заправо има адекватну хемостазу упркос повишеним вредностима ИНР или ПВ, а чак и значајан проценат пацијената има хиперкоагулабилно стање. Разлог за то је повећање ендогених хепариноида, прокоагулантних микрочестица, фактора фон Вилебранд и фактора VIII, уз смањење нивоа антикоагулантних фактора и ослобађање „млађих“ реактивнијих тромбоцита код пацијената са АИЈ [56,57].

Правилно сагледавање ове уравнотежене хемостазе подржава препоруку да профилактичка корекција параметара коагулације или тромбоцита није неопходна. Уместо тога, непотребна супституција може повећати ризик од појаве тромбозе или *ALI* повезане са трансфузијом, а измениће и реалне вредности параметара коагулације чиме ће оне постати непоуздане у одређивању прогностичких скорова. Ипак, у следећим ситуацијама се саветује супституциона подршка коагулационом систему: пласирање система инвазивног мониторинга или артеријских и венских линија (артеријске каниле, ЦВК) кроз примену ССП, криопреципитата и тромбоцита; обилно активно крварење захтева корекцију нивоа фактора коагулације и тромбоцитопеније, уз локалне мере третмана извора крварења. У тим ситуацијама саветује се да ниво фибриногена буде између 1,5–2 g/L (постиже се применом концентрата фибриногена у почетној дози од 25–50 mg/kg телесне тежине), а број тромбоцита >60.000/μL (постиже се трансфузијама концентрата тромбоцита у дози 1 јединица/10 килограма телесне тежине) [58]. Могућа је примена и других препарата као што је транексамична киселина у дози 10-15 mg/kg телесне тежине.

Ниво хемоглобина у крви саветује се да буде већи од 70 g/L. Изузетак су кардиореспираторна инсуфицијенција или субарахноидно крварење, када се адекватним сматра вредност хемоглобина у крви изнад 80 g/L [59].

**Лечење инфекија у току АИЈ**

1. **Профилактичка примена системских антибиотика, антибиотика који делују локално у цревима и антимикотика није показала значајно побољшање стопе преживљавања код пацијената са АИЈ (Б1).**
2. **Узимање биолошких узорака за редовне и периодичне микробиолошке прегледе (културе) треба спроводити код свих пацијената са АИЈ (Ц1).**
3. **Рана и промптна примена антимикробних лекова саветује се након појаве првих знакова инфекције, као што су: клинички знаци инфекције, појава знакова СИРС-а, прогресија ХЕ, пораст биомаркера запаљења (Б1).**
4. **Примену антимикотичне терапије треба базирати на биомаркерима гљивичних инфекција, нарочито код пацијената који имају потребу за продуженим боравком у јединицама интензивног лечења (Б1).**
5. **Велики број аутора препоручује профилактичку примену антибиотика код АИЈ због тежине инфекција у току АИЈ, као и њиховог израженог неповоњног утицаја на прогнозу (Ц1).**
6. **Превенција инфекција је од суштинског значаја и спроводи се придржавањем принципа асепсе и антисепсе (Б1).**

Пацијенти са АИЈ имају повећан ризик од развоја инфекција, сепсе и септичког шока и инфективне компликације су један од водећих узрока смрти код АИЈ. Најчешће узрочници су Грам-негативни ентерички бацили и Грам-позитивне коке. Могуће су и удружене гљивичне инфекције, а од вирусних инфекција најчешћа је реактивација ЦМВ [60,61].

У превенцији инфекција од суштинског значаја су правилно одржавања хигијене руку медицинског особља, примена строгих принципа асепсе и антисепсе у току неге уринарних катетера, венских и артеријских линија, катетера за аспирацију бронхијалних катетера и сл.

Инфекције се најчешће развијају око трећег дана од појаве првих знакова АИЈ. Њихово дијагностиковање се базира на високом нивоу клиничке сумње (нпр. погоршање менталног статуса, грозница, пад крвног притиска и убрзање пулса, фебрилност) и редовним микробиолошким анализама биолошких узорака (хемокултуре, уринокултура, култура бронхијаних аспирата). Дијагноза гљивичних инфекција се базира на антигенским тестовима и миколошким културама [62,63]. У лечењу бактеријских инфекција примењују се комбинације антибиотика широког спектра који ће деловати на потенцијалне, како Грам-позитивне, тако и на Грам-негативне бактерије, a након изолације бактеријских сојева, избор треба базирати на резултататима антибиограма. За гљивичне инфекције саветује се примена антимикотика који делују пре свега на кандида врсте.

**Збрињавање неуролошких компликација АИЈ**

1. **Пацијенти са ХЕ ниског степена треба често да се евалуирају на знаке њене прогресије – најбоље на два сата (Б1).**
2. **Код пацијената са енцефалопатијом III или IV степена, треба спровести оротрахеаллну интубацију како би се обезбедио дисајни пут и превенирала аспирација. Потребно је редовно испитивати појаву знакова интракранијалне хипертензије (Ц1).**
3. **Транс-кранијални доплер је користан неинвазивни мониторинг ИКП (Б1).**
4. **Инвазивно праћење ИКП треба спроводити у строго селектованој групи пацијената са АИЈ код који је ХЕ напредовала до нивоа коме, који су интубирани и механички вентилисани, а на основу присуства више од једног од следећих критеријума: (1) млади пацијенти са хиперакутним или акутним обликом; (2) ниво амонијака преко 150–200 µmol/L који се не смањује на примењену терапију; (3) бубрежна инсуфицијенција; (4) потреба за вазопресорима (>0,1 µg/kg/min) (Б1).**
5. **Манитол или хипертони раствор натријум-хлорида треба применити у случају наглог пораста ИКП уз разматрање краткотрајне хипервентилације. Блага хипотермија и примена индометацина могу се применити код неконтролисане интракранијалне хипертензије (Б1).**

Терапијске мере које се саветују у лечењу ХЕ су приказане на Табели 6.

**Табела 6.** Терапијске мере код хепатичке енцефалопатије

|  |  |
| --- | --- |
| **Терапијске мере** | **Лекови и њихова доза** |
| Чишћење црева | Дубоке клизме на 12 сати |
| Примена лактулозе (дисахарид који се не ресорбује) – примарна терапија | Почетна доза 15–30 mL перорално 2-3 пута дневно; титрирати до 2-3 меке столице дневно. Може се применити и као дубока клизма (укупно 300 mL садржаја за клизму за акутне епизоде); |
| Примена рифаксимина (допунска терапија примењеној лактулози) | 3 пута дневно по 400 mg перорално |
| Примена неомицина (слично као и код примене рифаксимина) | 4-6 g дневно перорално |
| Л-орнитин-Л-аспартат (ЛОЛА) – стимулација уреогенезе | 5 g интравенски на 6-8 сати |
| Суплементација цинка (потенцијална употреба у условима дефицита) | 50 mg елементарног цинка перорално два пута дневно |
| Амино киселине са разгранатим ланцем (*BCAA*) | 0,25-0,5 g/kg/дан перорално или интравенски (подељене дозе) |
| Реколонизација црева | Примена пробиотика, доза варира у зависности од формулације, обично се препоручује као помоћна терапија |

У случају неконтролисане прогресије ХЕ долази до повећања ИКП који је потребно хитно збрињавати јер може довести до мождане хернијације и смртног исхода. Опште терапијске мере укључују подизање главе под углом од 30°, избегавање фебрилности, хипогликемије или хипергликемије и одржавање серумског натријума између 140–145 mmol/L. У случају развоја клиничких знакова интракранијалне хипертензије саветује се примена болуса хипертоничног раствора натријум-хлорида (200 mL, 2,7% или 20 mL, 30%) или 20% раствор манитола (150 mL), уз обезбеђивања оптималне седације (саветује се примена пропофола; бензодиазепине треба избегавати јер повећавају производњу амонијака) [52,64].

 **Ц. Обезбеђивање замене функције оштећене јетре**

**Биоартефицијални уређаји за подршку функције јетрe**

1. **Примена биоартефицијалних уређаја, уколико су доступни, може се спроводити до постизања опоравка функције јетре или до обезбеђивања трансплантације (Б1).**
2. **Терапијска измена плазме (тј. плазмафереза) се може применити у прва три дана од појаве ХЕ, а свакако се саветује уколико неће бити спроведена трансплантација (А1).**

Биоартефицијални уређаји за подршку нарушене функције јетре су у последњих неколико година добили велику пажњу у нади да могу пружити ефикасан „мост“ до трансплантације или опоравка јетре конзервативним мерама. Нажалост, ефикасна „замена за јетру“ још увек није конструисана. Њихова примена треба да буде под будним надзором и у току рандомизованих клиничких студија (*clinical randomised controlled trials – RCT)*. Најпознатији системи су: молекуларни систем за апсорпцију и рециркулацију (*MARS*), *Prometheus* систем, биолошки системи за подршку јетри и систем за екстракорпоралну подршку јетри (*ELAD*) [65,66]. Плазмафереза се може применити у прва три дана од појаве ХЕ са циљем побољшања метаболичких и хемодинамских параметара и смањења ИКП, али свеукупна ефикасност у смањивању морталитета је и даље предмет истраживања. Свакако, плазмафереза се саветује код пацијената код којих трансплантација јетре неће бити спроведена. Међутим, она није мера лечења АИЈ и најбоље се користи као „мост“ до опоравка или трансплантације. Даље студије су потребне како би се оптимизовали протоколи и идентификовали пацијенти који ће имати највише користи од ове интервенције [67].

**Трансплантација јетре**

1. **Трансплантација јетре је ефикасна терапијска мера у лечењу пацијената са АИЈ код којих конзервативне меотде лечења нису довеле до побољшаља и уколико нема контраиндикација за њено спровођење (А1).**
2. **Процену прогнозе преживљавања код АИЈ треба спроводити већ на месту првог пријема пацијента, јер се одлука о превођењу у трансплантационе центре мора донети у најраној фази болести (Ц1).**
3. **Развој ХЕ је од кључног прогностичког значаја, а њена појава указује на критично оштећену функцију јетре. Код субакутног тока АИЈ, чак и ХЕ ниског степена може указивати на изузетно лошу прогнозу (Б1).**
4. **Трансплантацију јетре треба размотрати код пацијената који испуњавају *King's College* или *Clichy* критеријуме (Б1).**
5. **Доношење дефинитивне одлуке захтева укључивање мултидисциплинарног тима са одговарајућим искуством у овој области (Ц1).**
6. **Пацијентима са АИЈ који су на листи чекања за транслпантацију треба пружити највиши приоритет (Ц1).**
7. **Неповратно оштећење мозга је контраиндикација за трансплантацију (Б1).**

Трансплантација јетре представља последњу терапијску процедуру за пацијенате са АИЈ код којих конзервативне мере лечења нису помогле, са једногодишњим постоперативним преживљавањем од чак 80%. Најзначајнији кораци у доношењу одлуке за трансплантацију су: (1) избор пацијената код којих је трансплантација јетре индикована, односно прецизна предикција преживљавања без њеног извођења; (2) правровремено постављање индикације и (3) процена да ли су се појавиле тешке екстрахепатичне компликације које би значајно умањиле постоепративно преживљавање [68].

На Табели 7 су приказане клиничке околности развоја АИЈ у којима је трансплантација јетре индикована, а такође и оне у којима то није.

**Табела 7.** Примарни и секундарни узроци акутне инсуфицијенције јетре значајни за одлуку о трансплантацији јетре

|  |  |
| --- | --- |
| **Примарна АИЈ (хитна трансплантација јетре се може разматрати као терапијска опција)****Етиолошки фактори:** | **Секундарна/екстрахепатичка АИЈ****(хитна трансплантација јетре није индикована)****Етиолошки фактори:** |
| Акутни вирусни хепатитиси | Исхемијска лезија јетре |
| Лекови (било директним токсичним или идиосинкратским механизмом) | Системске болести:- хемо-фагоцитни синдром- метаболичке болести- инфилтративне болести- лимфоми- друге инфекције (нпр. маларија) |
| Друга токсична једињења |
| Бад-Кијаријев синдром |
| Аутоимуни процеси јетре |
| Повезаност са трудноћом |
| Наследне болести јетре (нпр. Вилсонова болест, хемохроматоза) |

Рана идентификација пацијената са лошом прогнозом уколико се примене само конзервативне метода лечења, је од великог практичног значаја како би се одредили потенцијални кандидати за трансплантацију јетре и хитно пријавили на листу чекања. Напредовање АИЈ доводи до дисфункције и осталих органа и органских система чиме се шанса за њихово преживљавање смањује. Како би се побољшала њихова тријажа, конструисано је више сетова прогностичких индикатора. Најпознатији и најшире коришћени у Европи су *King's College* и *Clichy* критеријуми (Табела 8) и њих треба примењивати у свакодневној пракси. Поред њих, користе се и други предиктори преживљавања (нпр. ниво фосфата или лактата у крви), као и други композитни предиктори (као што су модификовани *MELD* или *BILE* скор) [69].

**Табела 8.** Критеријуми за идентификацију болесника који неће преживети без трансплантације јетре

|  |
| --- |
| ***King's College* критеријуми** |
| А. Акутна инсуфицијенција јетре узрокована парацетамолом: |
| * pH артеријске крви <7,3 након примењених примарних терапијских мера, као и 24 часа након ингестије
 |
| * лактати у артеријској крви >3 mmol/L
 |
| * Удружено три критеријума, и то:
 |
| * хепатичка енцефалопатија III или IV степена +
 |
| * Креатинин у серуму >300 μmol/L +
 |
| * ИНР >6
 |
| Б. Акутна инсуфицијенција јетре неке друге етиологије:  |
| * ИНР >6,5
 |
| * Три од пет следећих критеријума:
 |
| * неутврђена етиологија АИЈ, или узрокована лековима
 |
| * старост пацијената <10 година или >40 година
 |
| * Интервал од појаве иктеруса до појаве ХЕ >7 дана
 |
| * Билирубин >300 μmol/L
 |
| * ИНР >3,5
 |
| ***Clichy* критеријуми** |
| * Хепатичка енцефалопатија III или IV степена
 |
| * Фактор коагулације V <20% код млађих од 30 година
 |
| * Фактор коагулације V <30% код старијих од 30 година
 |

Када се разматрају контраиндикације за трансплантацију јетре код АИЈ, последњих година њихова листа је значајно скраћена. У данашње време, практично једина апсолутна контраиндикација је иреверзибилно оштећење мозга. Ово оштећење обично дефинише: трајни налаз билатерално нереактивних зеница на светлост уз одсуство спонтаног дисања, престанак протока крви у средњој церебралној артерији или губитак јасне диференцијације између сиве и беле масе мозга и докази о можданој хернијацији. Релативне контраиндикације (које се могу превазићи другим терапијским мерама) биле би: бактеријемија и сепса, шок као последица вазоплегије са брзим повећањем потребе за вазопресорима, низак минутни волумен срца, АРДС, тежак хеморагични панкреатитис и опсежна исхемија танког црева. Свакако, у доношењу дефинитивне одлуке о потреби за трансплантацијом јетре, морају бити укључени сви чланови мултидисциплинарног тима [70].

**Литература**

1. Lemmer P, Sowa JP, Bulut Y, Strnad P, Canbay A. Mechanisms and aetiology-dependent treatment of acute liver failure. Liver Int. 2023. doi: 10.1111/liv.15739.

2. Delić D. Akutna insuficijencija jetre. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; Beograd. 1999

3. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. Lancet 2010;376:190–201

4. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. J Hepatol 2017;66(5):1047-1081.

5. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. Hepatology 2012;55:965–967.

6. Lee JH, Kweon OJ, Lee MK, Lee HW, Kim HJ, Kim HR. Clinical usefulness of international normalized ratio calibration of prothrombin time in patients with chronic liver disease. Int J Hematol 2015;102:163–169.

7. Rovegno M, Vera M, Ruiz A, Benítez C. Current concepts in acute liver failure. Ann Hepatol 2019;18(4):543-552.

8. Akutna insuficijencija jetra. U: Dijagnostika i terapija infektivnih bolesti, urednici Pelemiš M, Stevanović G, Delić D. Beograd: SUAH; 2017.

9. Weissenborn K. Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. Drugs 2019;79(Suppl 1):5-9.

10. Rich NE, Sanders C, Hughes RS, Fontana RJ, Stravitz RT, Fix O, et al. Malignant infiltration of the liver presenting as acute liver failure. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13:1025–1028

11. Rowbotham D, Wendon J, Williams R. Acute liver failure secondary to hepatic infiltration: a single centre experience of 18 cases. Gut 1998;42:576–580

12. Henrion J. Hypoxic hepatitis. Liver Int 2012;32:1039–1052.

13. Fuhrmann V, Kneidinger N, Herkner H, Heinz G, Nikfardjam M, Bojic A, et al. Impact of hypoxic hepatitis on mortality in the intensive care unit. Intensive Care Med 2011;37:1302–1310.

14. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, Davern TJ, Lalani E, Hynan LS, et al. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. Hepatology 2005;42:1364–1372.

15. James LP, Alonso EM, Hynan LS, Hinson JA, Davern TJ, Lee WM, et al. Detection of acetaminophen protein adducts in children with acute liver failure of indeterminate cause. Pediatrics 2006;118:e676–e681.

16. McGregor AH, More LJ, Simpson KJ, Harrison DJ. Liver death and regeneration in paracetamol toxicity. Hum Exp Toxicol 2003;22:221–227

17. Andrade RJ, Lucena MI, Fernandez MC, Pelaez G, Pachkoria K, Garcia-Ruiz E, et al. Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology 2005;129:512–521.

18. Eapen CE, Velissaris D, Heydtmann M, Gunson B, Olliff S, Elias E. Favourable medium term outcome following hepatic vein recanalisation and/or transjugular intrahepatic portosystemic shunt for Budd Chiari syndrome. Gut 2006;55:878–884.

19. Dhawan A. Acute liver failure in children and adolescents. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2012;36:278–283.

20. Dhawan A, Taylor RM, Cheeseman P, De Silva P, Katsiyiannakis L, Mieli-Vergani G. Wilson’s disease in children: 37-year experience and revised King’s score for liver transplantation. Liver Transpl 2005;11:441–448.

21. Korman JD, Volenberg I, Balko J, Webster J, Schiodt FV, Squires Jr RH, et al. Screening for Wilson disease in acute liver failure: a comparison of currently available diagnostic tests. Hepatology 2008;48:1167–1174.

22. Loudianos G, Zappu A, Lepori MB, Dessi V, Mameli E, Orru S, et al. Acute liver failure due to Wilson’s disease with overlapping autoimmune hepatitis features: the coexistence of two diseases? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2016;63:e23–e24.

23. Gores KM, Hamieh TS, Schmidt GA. Survival following investigational treatment of amanita mushroom poisoning: thistle or shamrock? Chest 2014;146:e126–e129.

24. Vanooteghem S, Arts J, Decock S, Pieraerts P, Meersseman W, Verslype C, et al. Four patients with Amanita Phalloides poisoning. Acta Gastroenterol Belg 2014;77:353–356

25. Bernal W, Ma Y, Smith HM, Portmann B, Wendon J, Vergani D. The significance of autoantibodies and immunoglobulins in acute liver failure: a cohort study. J Hepatol 2007;47:664–670.

26. Bernal W, Meda F, Ma Y, Bogdanos DP, Vergani D. Disease-specific autoantibodies in patients with acute liver failure: the King’s College London Experience. Hepatology 2008;47:1096–1097.

27. Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S, Smith AD, Longhi MS. Autoimmune hepatitis. Lancet 2013;382:1433–1444.

28. Nakamoto S, Kanda T, Nakaseko C, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, et al. Reactivation of hepatitis B virus in hematopoietic stem cell transplant recipients in Japan: efficacy of nucleos(t)ide analogues for prevention and treatment. Int J Mol Sci 2014;15:21455–21467.

29. Chang ML, Liaw YF. Hepatitis B flares in chronic hepatitis B: pathogenesis, natural course, and management. J Hepatol 2014;61:1407–1417.

30. Rezende G, Roque-Afonso AM, Samuel D, Gigou M, Nicand E, Ferre V, et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. Hepatology 2003;38:613–618

31. Dalton HR, Stableforth W, Hazeldine S, Thurairajah P, Ramnarace R, Warshow U, et al. Autochthonous hepatitis E in Southwest England: a comparison with hepatitis A. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008;27:579–585.

32. Bernuau J, Nicand E, Durand F. Hepatitis E-associated acute liver failure in pregnancy: an Indian puzzle. Hepatology 2008;48:1380–1382.

33. Ichai P, Roque Afonso AM, Sebagh M, Gonzalez ME, Codes L, Azoulay D, et al. Herpes simplex virus-associated acute liver failure: a difficult diagnosis with a poor prognosis. Liver Transpl 2005;11:1550–1555.

34. Droogh JM, Smit M, Absalom AR, Ligtenberg JJ, Zijlstra JG. Transferring the critically ill patient: are we there yet? Crit Care 2015;19:62.

35. Habib M, Roberts LN, Patel RK, Wendon J, Bernal W, Arya R. Evidence of rebalanced coagulation in acute liver injury and acute liver failure as measured by thrombin generation. Liver Int 2014;34:672–678

36. Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, Northup PG, Senzolo M, Stravitz RT, et al. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. J Hepatol 2010;53:362–371

37. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wendon J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. Lancet 2002;359:558–563.

38. Yunos NM, Bellomo R, Glassford N, Sutcliffe H, Lam Q, Bailey M. Chlorideliberal vs. chloride-restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis. Intensive Care Med 2015;41:257–264.

39. Finfer S, Myburgh J, Bellomo R. Albumin supplementation and organ function. Crit Care Med 2007;35:987–988.

40. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High vs. low blood-pressure target in patients with septic shock. N Engl J Med 2014;370:1583–1593

41. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The effects of supraphysiological doses of corticosteroids in hypotensive liver failure. Liver Int 2003;23:71–77.

42. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. Hepatology 2002;36:395–402

43. Audimoolam VK, McPhail MJ, Wendon JA, Willars C, Bernal W, Desai SR, et al. Lung injury and its prognostic significance in acute liver failure. Crit Care Med 2014;42:592–600.

44. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, et al. Highfrequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013;368:806–813.

45. Gattinoni L, Pesenti A, Carlesso E. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure: impact and clinical fallout through the following 20 years. Intensive Care Med 2013;39:1909–1915.

49. Fuhrmann V, Madl C, Mueller C, Holzinger U, Kitzberger R, Funk GC, et al. Hepatopulmonary syndrome in patients with hypoxic hepatitis. Gastroenterology 2006;131:69–75.

47. Schutz T, Bechstein WO, Neuhaus P, Lochs H, Plauth M. Clinical practice of nutrition in acute liver failure–a European survey. Clin Nutr 2004;23:975–982.

48. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Liver disease. Clin Nutr 2006;25:285–294.

49. Plauth M, Cabre E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schutz T, et al. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: Hepatology. Clin Nutr 2009;28:436–444.

50. Mesotten D, Wauters J, Van den Berghe G, Wouters PJ, Milants I, Wilmer A. The effect of strict blood glucose control on biliary sludge and cholestasis in critically ill patients. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:2345–2352

51. Thiessen SE, Vanhorebeek I, Derese I, Gunst J, Van den Berghe G. FGF21 Response to Critical Illness: Effect of blood glucose control and relation with cellular stress and survival. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:E1319–E1327.

52. Klinck J, McNeill L, Di Angelantonio E, Menon DK. Predictors and outcome impact of perioperative serum sodium changes in a high-risk population. Br J Anaesth 2015;114:615–622.

53. O’Riordan A, Brummell Z, Sizer E, Auzinger G, Heaton N, O’Grady JG, et al. Acute kidney injury in patients admitted to a liver intensive therapy unit with paracetamol-induced hepatotoxicity. Nephrol Dial Transplant 2011;26:3501–3508.

54. Leithead JA, Ferguson JW, Bates CM, Davidson JS, Lee A, Bathgate AJ, et al. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. Gut 2009;58:443–449.

55. Bagshaw SM, Uchino S, Kellum JA, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, et al. Association between renal replacement therapy in critically ill patients with severe acute kidney injury and mortality. J Crit Care 2013;28:1011–1018.

56. Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, Sterling RK, Puri P, Fuchs M, et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. J Hepatol 2012;56:129–136

57. Stravitz RT, Bowling R, Bradford RL, Key NS, Glover S, Thacker LR, et al. Role of procoagulant microparticles in mediating complications and outcome of acute liver injury/acute liver failure. Hepatology 2013;58:304–313

58. Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, Santullano CA, De Robertis E, Filipescu DC, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. Eur J Anaesthesiol 2013;30:270–382.

59. Lelubre C, Vincent JL, Taccone FS. Red blood cell transfusion strategies in critically ill patients: lessons from recent randomized clinical studies. Minerva Anestesiol 2016;82:1010–1016.

60. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. Semin Liver Dis 1996;16:389–402.

61. Vaquero J, Polson J, Chung C, Helenowski I, Schiodt FV, Reisch J, et al. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure. Gastroenterology 2003;125:755–764.

62. Karvellas CJ, Pink F, McPhail M, Cross T, Auzinger G, Bernal W, et al. Predictors of bacteraemia and mortality in patients with acute liver failure. Intensive Care Med 2009;35:1390–1396.

63. Farmakiotis D, Kontoyiannis DP. Emerging issues with diagnosis and management of fungal infections in solid organ transplant recipients. Am J Transplant 2015;15:1141–1147.

64. Canalese J, Gimson AE, Davis C, Mellon PJ, Davis M, Williams R. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. Gut 1982;23:625–629.

65. Kantola T, Koivusalo AM, Hockerstedt K, Isoniemi H. The effect of molecular adsorbent recirculating system treatment on survival, native liver recovery, and need for liver transplantation in acute liver failure patients. Transpl Int 2008;21:857–866

66. Evenepoel P, Laleman W, Wilmer A, Claes K, Kuypers D, Bammens B, et al. Prometheus vs. molecular adsorbents recirculating system: comparison of efficiency in two different liver detoxification devices. Artif Organs 2006;30:276–284.

67. Clemmesen JO, Kondrup J, Nielsen LB, Larsen FS, Ott P. Effects of highvolume plasmapheresis on ammonia, urea, and amino acids in patients with acute liver failure. Am J Gastroenterol 2001;96:1217–1223.

68. Neuberger J, Gimson A, Davies M, Akyol M, O’Grady J, Burroughs A, et al. Selection of patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK. Gut 2008;57:252–257.

69. Hadem J, Stiefel P, Bahr MJ, Tillmann HL, Rifai K, Klempnauer J, et al. Prognostic implications of lactate, bilirubin, and etiology in German patients with acute liver failure. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:339–345.

70. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 2016;64(2):433-485.

**ЛИСТА СКРАЋЕНИЦА**

ХЦЦ- хепатоцелуларни карцином

СЗО- Светска здравствена организација

ПЗЗ- Примарна здравствена заштита

АСТ- аспартат аминотрансфераза

АЛТ- аланин аминотрансфераза

γ-ГТ- гама глутамил транспептидаза

АФ- алкална фосфатаза

ХАВ- хепатитис А вирус

ХБВ- хепатитис Б вирус

ХЦВ- хепатитис Ц вирус

ХДВ- хепатитис Д вирус

ХЕВ- хепатитис Е вирус

ХИВ- вирус хумане имунодефицијенције

*HBsAg- hepatitis B surface antigen*

*HBc- hepatitis B core*

*PCR- polymerase chain reaction* (реакција ланчане полимеризације)

АФП- алфа фетопротеин

МСМ- мушкарци који имају секс са мушкарцима

ХБИГ- хепатитис Б имуноглобулини

АЦЛФ-*ACLF (acute on chronic liver failure)*

ДНК- дезоксирибонуклеинска киселина

cccDNK- циркуларна ковалентно везана ДНК

НА- нуклеозидни аналози

TDF- тенофовир дисопроксилфумарат

TAF- тенофовир алафенамид

ETV- ентекавир

PegIFNα- пегиловани интерферон алфа

EASL- *European Association for the study of Liver Disease*

MoAb- моноклонска антитела

TACE- трансартеријска емболизација

TNFα- *tumor necrosis factor α*

ИНР- *international normalized ratio- INR*

ЕХМ- екстрахепатичке манифестације

СВО- стабилан вирусолошки одговор

ДАА- директно делујући антивирусни агенси

ПАС- психоактивне супстанце

еGFR- *glomerular filtration rate*

ИВКН- интравенски корисници наркотика

АИЈ- акутна инсуфицијенција јетре

ХЕ- хепатичка енцефалопатија

ЦМВ- цитомегаловирус

ЕБВ- Епштајн Бар вирус

ХСВ- *Herpes simplex* вирус

ВЗВ - *Varicela zoster* вирус

НСАИЛ- нестероидни антиинфламаторни лекови

УКЦС-Универзитетски Клинички Центар Србије

ЛДХ- лактат дехидрогеназа

АНА- антинуклеусна антитела

АГМА- антиглаткомишићна антитела

АМА- антимитохондријална антитела

АНЦА- антинеутрофилна цитоплазматска антитела

антиЛКМ1- анти- *liver kidney* антитела

ССП- свежа смрзнута плазма

ЦВК- централни венски катетер

*MAP-midle arterial pressure*

*ALI-acute lung injury*

*ECMO-extracorporal membranous oxigenation*

*LMWH-* нискомолекуларни хепарини

*TIPS-*  трансјугуларни интра-хепатични портосистемски шант

*TV-tidal volume*

ПВ- протромбинско време

АРДС-адултни респираторни дистрес синдром

НГС-назогастрична сонда

ИПП- инхибитори протонске пумпе

ТПН- тотална парентерална нутриција

ЛОЛА- Л-орнитин-Л-аспартат

AKI- *acute kidney injury*

ХРС- хепаторенални синдром

СИРС-синдром системског инфламаторног одговора

ИКП- интракранијални притисак

*MARS-* молекуларни систем за апсорпцију и рециркулацију

*ELAD*- систем за екстракорпоралну подршку јетри