

Настанова 00216.

Вірусний гепатит. Вибрані положення

- Найкращим способом запобігти гепатитам А та Е є дотримання правил гігієни, пов'язаних з їжею та питною водою, особливо у країнах високого ризику.
- Уникнути гепатитів В і С можна завдяки належній увазі при виконанні роботи високого ризику та у сексуальній поведінці. Єдиним найважливішим фактором ризику розвитку гепатиту С є внутрішньовенне введення наркотиків.
- Перед поїздкою до країн з високим ступенем ризику гепатиту А показане проведення профілактики шляхом вакцинації.
- Вакцинація проти гепатиту В показана при роботі з високим ступенем ризику і для груп ризику.

Коментар експерта. Вакцинація проти гепатиту В входить до Національного календаря профілактичних щеплень

(**Н.В.:** Рекомендації щодо вакцинації у цій статті базуються на фінських настановах.)

Основні правила діагностики

- Нещодавнє інфікування гепатитами А, В або Е виявляється наступними тестами: ІgM-антитіла до вірусу гепатиту А (анти-ВГА ІgM), поверхневий антиген гепатиту В (HBsAg), ІgM-антитіла до core-антигену гепатиту В (анти-HBc ІgM) та ІgM-антитіла до вірусу гепатиту Е (анти-ВГЕ ІgM).
- За допомогою серології неможливо відрізнити нещодавнє інфікування гепатитом С від старого. Активний гепатит С може бути виявлений шляхом тестування на нуклеїнову кислоту ВГС (якісний або кількісний метод) додатково до визначення антитіл до вірусу гепатиту С.
- Якщо клінічно легкий гепатит пов'язаний з ознаками, що свідчать про мононуклеоз (гарячка, лімфаденопатія, спленомегалія, симптоми з боку верхніх дихальних шляхів) або очевидний холестаз (збільшення концентрації АФ і білірубину в плазмі крові), імовірний мононуклеоз можна виявити на ранній стадії швидким тестом, і якщо необхідно, можна визначити антитіла до вірусу Епштейна-Барр (ЕБВ) та цитомегаловірусу (ЦМВ).

Гепатит А

Інкубаційний період

- 15–50 днів

Шлях інфікування

- Зазвичай фекально-оральний шлях, але також траплялися епідемії серед тих, хто вживав нелегальні внутрішньовенні наркотики.

Клінічна картина

- Гострий початок.
- Початковими симптомами є втрата апетиту і нудота.
- Гарячка.
- Жовтяниця.

Лабораторні тести

- Підвищені АЛТ та АСТ у плазмі крові.
- Точний діагноз можна встановити, визначивши анти-ВГА ІgM антитіла.
- ІgG або загальні антитіла можна визначити для оцінки необхідності профілактики. Позитивний результат тесту на ІgG або сумарні антитіла (і негативний результат на антитіла ІgM) свідчить про більш ранню інфекцію чи успішну вакцинацію ВГА, яка захищає від цього захворювання.

Профілактика

- Уникання потенційно інфікованих продуктів (особливо мідій та інших морепродуктів) під час подорожей у країнах з високим ступенем ризику
- Вакцинація проти гепатиту особливо показана тим, хто тривалий час перебуває або часто подорожує до країн з високим ступенем ризику. Ревакцинацію рекомендовано проводити через 6–12 місяців після першої дози. За сучасними даними не рекомендовано вводити наступні бустерні дози імунокомпроментованим особам після 2-дозної програми.
- Мандрівників слід вакцинувати щонайменше за 2 тижні до подорожі.
 - Для дітей віком старше 15 років та для дорослих, дві дози (HavrixR 1440 ELISA-Од/мл, 1 мл) вакцини вводять за схемою 0 та 6–12 місяців.

Коментар експерта. ХАВРИКС™ 1440 – торговельна назва вакцини для профілактики гепатиту А

- Дітям віком 1–15 років вводять половину дорослої дози (0,5 мл) також за схемою 0 і 6–12 місяців.
 - Дозування вакцини EраxalR однакове для дорослих та дітей віком понад 2 роки.

Коментар експерта. Вакцина для профілактики гепатиту А з торговельною назвою Епаксал® в Україні станом на 12.03.2019 не зареєстрована

- Комбінована вакцина проти гепатитів А та В
 - Вводиться три дози за схемою 0, 1 і 6 місяців.
 - Для дітей віком менше 16 років є окрема вакцина.

Коментар експерта. Комбінована вакцина проти гепатитів А та В в Україні станом на 12.03.2019 не зареєстрована

Вакцинація проти гепатиту А завжди рекомендується туристам, які мандрують у тропічні райони та по узбережжях Середземного моря, а саме африканському та Середньому Сходу. Щодо країн Балтії, Росії та країн Східної Європи, вакцинація рекомендована у випадку, коли очікуване перебування є тривалим або передбачені повторні відвідування цих країн.

Контагіозність

- Через тиждень після початку жовтяниці вірус більше не виділяється з калом.
- Не було виявлено статусу постійного носія.

Перебіг захворювання та спостереження

- Хвороба проходить самостійно, не існує специфічного лікування.
- Фульмінантний гепатит є рідкісним ускладненням інфекції і розвивається у 0,3 % тих, хто був інфікований.
- Тривала жовтяниця (холестатичний гепатит А) може ускладнювати захворювання у дорослих.
- Позапечінкові симптоми включають артрит, васкуліт і криоглобулінемію.
- Тяжкість ушкодження печінки оцінюється шляхом визначення концентрації альбуміну плазми і протромбінового часу.

Захворювання легке, якщо протромбіновий час не нижче ніж 0,40 і концентрація альбуміну плазми не нижча, ніж 30 г/л.

- Концентрацію АЛТ у плазмі слід контролювати щотижня, доки вона не почне знижуватись.

Гепатит В**Інкубаційний період**

- 1–6 місяців

Шлях інфікування

- Парентеральний (шприци, які використовують при внутрішньовенному введенні наркотиків, препарати крові).
- Сексуальний контакт.
- Перинатальна передача.

Клінічна картина

- Подібна до гепатиту А, але початок повільніший.
- Приблизно в 1 % інфікованих розвивається фульмінантний гепатит, що пов'язаний з 80 % рівнем летальності, якщо не провести трансплантацію печінки.
- Суглобові симптоми у 10–20 % пацієнтів.
- Шкірні симптоми.
- Концентрація печінкових амінотрансфераз підвищується повільніше, ніж при гепатиті А.

Лабораторна діагностика

- Підвищені АЛТ та АСТ плазми.
- Специфічна діагностика полягає у визначенні сироваткових HBsAg і анти-HBc IgM.
- Для оцінки інфікування первинним дослідженням є визначення е-антигену гепатиту В (HBeAg). Якщо результат позитивний, ймовірно у пацієнта активний гепатит і хвороба є висококонтагіозною, оскільки вірус активно реплікується. Найточніша оцінка вірусемії досягається шляхом кількісного визначення ВГВ-ДНК. Цей метод слід застосовувати зокрема у випадку, якщо підозрюється HBeAg-негативна форма хронічної ВГВ інфекції.

- Див. таблицю Т1.

Профілактика

- Уникнення дій з високим ступенем ризику (незахищений секс з потенційним носієм вірусу, використання забруднених голок для ін'єкцій).
- Уникнення контакту з кров'ю у роботі, яка передбачає контакт з людською кров'ю.

Вакцинація груп ризику

- Цільові групи (базуються на фінських національних рекомендаціях; додаткові цільові групи розглядаються).
 - Новонароджені, чії батьки є HBsAg позитивними.

Якщо мати є носієм, до першої вакцинації дитині також слід ввести дозу імуноглобуліну проти гепатиту В (125 МО).

Коментар експерта. Імуноглобулін проти гепатиту В в Україні станом на 12.03.2019 не зареєстрований.

Особи, які живуть з носіями HBsAg або з пацієнтами з гострим гепатитом В.

- Сексуальні партнери носіїв HBsAg та сексуальні партнери пацієнтів з гострим гепатитом В.
- Люди з порушенням гемостазу, які потребують постійного лікування препаратами крові.
- Особи, які зловживають внутрішньовенними наркотиками, їхні сексуальні партнери та інші люди, які проживають в спільному помешканні. Особливо важливо вакцинувати новонароджених дітей, матері яких вводять наркотики внутрішньовенно.
- Особи, які займаються проституцією.
- Після пошкоджень від уколу голкою та контакту з кров'ю, коли згідно з оцінкою ризику, необхідне проведення профілактики, і цей випадок не можна віднести до професійних хвороб.
- Працівники охорони здоров'я, які планують працювати в ендемічних зонах.

Вакцинація проти гепатиту В також може розглядатися в окремих випадках для осіб, які через свою роботу мають підвищений ризик контакту з кров'ю. Вакцинація може також розглядатися для тих, хто доглядає за такою особою. Наприклад:

- Акушерки, хірурги-стоматологи та певний персонал лабораторій.
- Персонал, який працює у відділенні діалізу та лікує пацієнта, який є носієм HBsAg. Інші пацієнти в цьому відділенні.
- Персонал центру догляду за дітьми, який опікується дитиною, яка є носієм HBsAg. Інші діти в цьому центрі.
- Будь-хто залучений у догляд за наркозалежними, які вводять наркотики внутрішньовенно.

Таблиця Т1. Інтерпретація серологічного дослідження гепатиту В

	HBsAg	αHBs	αHBc	αHBcIgM	HBeAg	αHBe
Не інфікований	–	–	–			
Вакцинований	–	+	–			
Вроджений імунітет	–	+ ¹⁾	+			–
ГОСТРА ІНФЕКЦІЯ						
Рання	+ ²⁾	–	–	–	+/-	
Пізня	+	–	+	+++	+	
НОСІЙ						
Заразний	+	–	+	+/- ³⁾	+ ⁴⁾	
Менш заразний	+	–	+	–	–	+

1. Негативний приблизно у 10–15 % осіб, у яких є інфекція в анамнезі. У таких випадках, анти-HBc – це єдиний маркер перенесеної інфекції.

2. Перший аналіз, який стає позитивним (навіть до появи клінічних симптомів).

3. Анти-HBc-IgM може стати позитивним при загостренні хронічної інфекції.

4. Активний гепатит є вірогідним і захворювання легко передається, оскільки вірус активно реплікує. Найточнішою оцінкою вірусемії є кількісне визначення ВГВ-ДНК.

Введення вакцини

- Вакцина проти гепатиту В 1,0 мл в/м (0,5 мл для дітей).
- Дозу повторюють через 1 і 6 місяців. Після успішної первинної вакцинації ревакцинація зазвичай не потрібна.

Приблизно в 10 % вакцинованих не розвивається достатній імунітет. Якщо ризик контакту з вірусом є високим та тривалим, наявність імунітету слід підтверджувати серологічно приблизно через 2 місяці після третьої ін'єкції.

Якщо немає відповіді з боку антитіл, дають три додаткові дози з інтервалом у два місяці, а наявність імунітету підтверджується серологічно приблизно через 2 місяці після третьої ін'єкції. Якщо все ще немає відповіді антитіл, ризик контакту слід знизити, наприклад, змінивши місце роботи.

Імунопрофілактика після контакту з вірусом

- Імуноглобулін проти гепатиту В (НерВQuinR) слід вводити новонародженим дітям HBsAg позитивних матерів (+ вакцинація проти гепатиту В).

Дії після контакту з інфікованою кров'ю

- Для детальної інструкції див. статтю 00046 «Контакт з кров'ю та іншими біологічними рідинами пацієнта при виконанні професійних обов'язків»

Контагіозність

- Більшість пацієнтів з гепатитом В одужують; проте невелика частина (<5 %) дорослих пацієнтів залишаються носіями вірусу (у країнах Північної Європи).
- Визначення HBeAg та ДНК ВГВ допомагає оцінити інфекційність у HBsAg-позитивних пацієнтів.

Перебіг гострого захворювання та спостереження

- Більше 95–99 % дорослих пацієнтів з гострим гепатитом В спонтанно одужують і стають анти-HBs-позитивними. Спостереження в лікарні необхідне для пацієнтів, у яких є симптоми, жовтяниця або якщо виявлено порушення функції печінки.
- У активній стадії захворювання контролюється АЛТ плазми, протромбіновий час і, за необхідності, концентрації преальбуміну та білірубіну щодня або щотижня, залежно від тяжкості випадку, доки вони не нормалізуються.
- HBsAg слід визначити через 3 місяці після початку захворювання.

Хронічна стадія захворювання

- Якщо аналіз HBsAg залишається позитивним через 6 місяців після початку захворювання, пацієнт, ймовірно, став носієм гепатиту В.

Статус носія підтверджується позитивним результатом аналізу на HBsAg через 12 місяців.

- При хронічному гепатиті В зростає ризик розвитку гепатоцелюлярної карциноми. Ризик корелює з рівнем ДНК ВГВ та розвитком цирозу.

Гепатит С

- Найпоширеніший тип гепатиту в багатьох країнах
- Існує більше 500 мільйонів носіїв гепатиту С.
- Поширений серед наркозалежних, які вводять наркотики внутрішньовенно.

Інкубаційний період

- 20–120 днів.

Шлях інфікування

Парентеральний, як і при гепатиті В, але інфекційність значно нижча. Джерелом вірусу може служити внутрішньовенне введення наркотиків, татування, переливання крові і незахищений секс з гепатит С-позитивним партнером. Однак, шанс інфікуватися вірусом через незахищений секс є відносно низьким та у довготривалих стосунках захищений секс не вважається абсолютно необхідним.

- Існують пацієнти, які хворіють гепатитом С, яким ніколи не проводилося переливання крові, і які не належать до жодної з груп ризику.

Клінічна картина

- Клінічні прояви зазвичай легкі. Лише близько в 10–15 % інфікованих людей розвивається жовтяниця; порівняно з 50 % тих, хто заражається гепатитом В. Деякі пацієнти залишаються безсимптомними.

У хворих на хронічний гепатит С були зареєстровані позапечінкові прояви, такі як криоглобулінемія, гломерулонефрит, аутоімунний тиреоїдит, синдром Шегрена та пізня шкірна порфірія.

Лабораторна діагностика

- Коливання концентрацій печінкових трансаміназ (АЛТ) часто є єдиним проявом гепатиту С. Рівні АЛТ періодично можуть нормалізовуватись.
- Концентрації АЛТ та АСТ плазми рідко перевищують 800 О/л.
- Точний діагноз отримують шляхом визначення антитіл проти гепатиту С і РНК (ВГС-РНК).
 - Антитіла можна виявити через 10 тижнів після контакту.
 - ВГС-РНК зазвичай позитивна на початку симптомів.

Контагіозність

- Більшість пацієнтів, у яких є антитіла, також є носіями вірусу і можуть поширювати інфекцію.

Перебіг захворювання і спостереження

- Алкоголь підвищує ризик розвитку цирозу печінки у пацієнтів з гепатитом С.
- Гостра фаза, зазвичай, перебігає легше, ніж при гепатиті В, але захворювання частіше стає хронічним в асимптоматичних пацієнтів (у 85–90 % пацієнтів).
- Оцінка концентрацій трансаміназ не є інформативною, оскільки в гострій фазі вони мають тенденцію змінюватись. Важливим є моніторинг, якщо очікується консультація фахівця.
- У більшості носіїв розвивається хронічний гепатит, а приблизно у 10% – цироз впродовж 20 років. Щороку приблизно у 1% пацієнтів з цирозом розвивається гепатома, в середньому через 28 років після інфікування.

Дельта збудник (гепатит D)

- Виникає як суперінфекція, асоційована з гепатитом В.
- Спричинена вірусом-сателітом, який може уражати тільки HBsAg позитивну особу (можна набути обидва віруси при одному контакті).
- Зазвичай у наркозалежних, які вводять наркотики внутрішньовенно, та в носіїв гепатиту В.

- Перебіг захворювання може бути блискавичним.
- Точний діагноз можна отримати, визначивши сироваткові антитіла проти ВГД і за необхідності ВГД-РНК.
- Були спроби лікування інтерфероном альфа.

Гепатит Е

- Відомі чотири генотипи вірусу гепатиту Е. Господарем генотипів 1 і 2 є людина. Генотипи 3 і 4 є зоонозами та їх господарями є свині.
- Так звана епідемічна форма (генотипи 1 і 2) – це захворювання, яке нагадує гепатит А, що виникає насамперед у Південній та Центральній Азії, Китаї та Африці на південь від Сахари. Здебільшого інфекція передається через контаміновану питну воду.
- Генотип 3 існує по всьому світу включно з індустріалізованими країнами. Генотипи 3 і 4 викликають хронічні інфекції в імуносупресивних пацієнтів. Зазвичай, інфікування відбувається через заражені продукти харчування, а також можливе інфікування через препарати крові.
- Точний діагноз можна встановити, визначивши антитіла IgG та IgM сироватки до вірусу гепатиту Е (анти-ВГЕ IgG і анти-ВГЕ IgM). За необхідності також визначають ВГЕ-РНК.
- Гепатит Е слід запідозрити у пацієнтів, які нещодавно повернулися з Далекого Сходу та мали слабовиражений гепатит, а також в імуносупресивних пацієнтів, у яких було необґрунтоване збільшення концентрації печінкових ферментів, але антитіл проти ВГА не виявлено.
- Впродовж вагітності гепатит Е може бути особливо блискавичним, внаслідок чого материнська смертність становить до 20 %.
- Спеціального лікування гострого гепатиту Е (генотипи 1 і 2) немає. Рибавірин застосовується для лікування хронічної інфекції, викликаної генотипами 3 та 4. Симптоматичне лікування та спостереження проводяться як і при гепатиті А.

Інші форми вірусних гепатитів

- Деякі випадки гепатитів залишаються без встановленого етіологічного діагнозу. Можливо тому, що існують інші віруси гепатиту, крім описаних вище.

- У 90 % пацієнтів з мононуклеозом, індукованим вірусом Епштейна-Барр або цитомегаловірусом, розвивається гепатит. Захворювання зазвичай перебігає легко і лише приблизно у 5 % пацієнтів розвивається жовтяниця.

Лікування гепатиту та показання до втручання спеціаліста

Гострий гепатит

- Важкість оцінюється з допомогою визначення альбуміну плазми і протромбінового часу. Хвороба вважається легкою, якщо протромбіновий час більше 40 %, а сироватковий альбумін понад 30 г/л.
- Свербіж можна лікувати антигістамінними препаратами або холестираміном (4 г/добу).
- Слід уникати всіх ліків, що метаболізуються в печінці.
- Дієта повинна містити багато калорій та вуглеводів.

Гострий фульмінантний гепатит (А, В або С)

- Симптоми і ознаки.
 - Енцефалопатія.
 - Протромбіновий час <30 %, МНС >2,0.
 - Білірубін >300 мкмоль/л.
 - Гепаторенальний синдром.
 - Гіпоглікемія.
- Трансплантація печінки може бути життєво необхідною.
- Противірусне лікування є неефективним у гострій фазі.

Хронічний гепатит В

- У HBeAg позитивних імунореактивних пацієнтів (концентрація АЛТ збільшена, ДНК ВГВ > 2 000 МО/мл) може бути використаний пегільований інтерферон альфа протягом 48 місяців. Лікування забезпечує сероконверсію HBeAg приблизно в третини пацієнтів.
- Пероральний тенофовір або ентекавір можна застосовувати у пацієнтів, які не відповідають на лікування інтерфероном або як препарати першої лінії. Лікування може тривати навіть протягом років, під контролем рівня ДНК HBV.

Таблиця Т2. Показання до лікування, медикаментозне лікування та реакція на лікування при захворюванні з позитивним та негативним HBeAg

Тип	АЛТ	ДНК ВГВ (МО/мл)	Біопсія печінки	Рекомендації щодо лікування	Відповідь на лікування
HBeAg позитивний	≥ 2 × норма неодноразово	≥ 20 000	Не обов'язково	Пегільований інтерферон альфа-2а впродовж 48 тижнів	Сероконверсія HBeAg і HBeAg • нормальна ВГВ-ДНК
	1–2 × норми	≥ 20 000	Обов'язково для пацієнтів старше 40 років	Лікування тільки при запаленні (G1-2) або фіброзі (F ≥ 2): пегільований інтерферон альфа-2а впродовж 48 тижнів або тенофовір/ ентекавір	
HBeAg негативний	Нормальна	≤ 2 000	Не обов'язково	Контроль АЛТ з інтервалами у 3–6 місяців	–
	Нормальна	≥ 2 000	Обов'язково для пацієнтів старше 40 років	Лікування тільки при запаленні (G1-2) або фіброзі (F ≥ 2): тенофовір/ентекавір	• Сероконверсія HBeAg і HBeAg • ВГВ-ДНК нормальна
	1–2 × норми	2 000–20 000	Обов'язкові	Лікування тільки при запаленні (G1-2) або фіброзі (F ≥ 2): тенофовір	
	> 2 × норми	≥ 20 000	Не обов'язково	Тенофовір/ентекавір	

Хронічний гепатит С

АЛТ плазми залишається підвищеною 6 місяців після появи симптомів; проте нормальний рівень АЛТ не виключає можливості хронічного гепатиту.

- Інформація про генотип вірусу є важливим орієнтиром для прийняття рішень щодо лікування.
- Показанням для консультації стосовно лікування є ВГС-РНК позитивний гепатит (позитивний якісний аналіз на РНК гепатиту С), якщо пацієнт не має протипоказань до лікування (див. нижче).
- Біопсія печінки призначена для визначення ступеня пошкодження печінки та оцінки невідкладності лікування.
- З 2014 року для лікування гепатиту С було введено 9 нових специфічних протівірусних пероральних препаратів другого покоління. Використовуючи різні комбінації цих препаратів, можна досягнути 90–100 % відповіді на лікування, незалежно від генотипу або рівня пошкодження печінки. Однак, проблемою цих препаратів є дуже висока ціна, тому їх використання спрямоване, перш за все, на тих, хто найбільше їх потребує, тобто пацієнтів з очевидним пошкодженням печінки, викликаним гепатитом С (METAVIR F2–4). Якщо немає протипоказань, лікування починають з комбінації пегільованого інтерферону альфа та рибавіріну.

- Якщо лабораторні висновки негативні через 4 тижні після початку терапії (так звана швидка вірусологічна відповідь, ШВВ), лікування продовжують з комбінацією пегільованого інтерферону альфа та рибавіріну, що дає 80–95 % відповіді на лікування залежно від генотипу. Однак, якщо ШВВ не досягнуто, продовжується лікування комбінацією ліків, специфічних для вірусу.
- Протипоказанням до комбінації пегільованого інтерферону альфа та рибавіріну є декомпенсований цироз печінки, важка дисфункція печінки, цитопенія, стан імуносупресії, ВІЛ-позитивність, вживання наркотиків або надмірної кількості алкоголю, важка депресія, аутоімунні захворювання, важкі генералізовані захворювання та вагітність.
- Нові специфічні протівірусні препарати дуже добре переносяться, а побічних ефектів мало.
- Якщо немає протипоказань, при тяжкому цирозі можна розглянути необхідність трансплантації печінки.

Працездатність

- Листок непрацездатності видається у гострій фазі відповідно до звичайних правил, тобто пацієнт може повернутися до роботи, як тільки його загальний стан дозволить це зробити.
- Хронічне носійство не повинно перешкоджати особі працювати.