

КОНСЕНСУС ОТНОСНО ДИАГНОЗАТА, ЛЕЧЕНИЕТО И ПРОСЛЕДЯВАНЕТО НА БОЛНИ С ХРОНИЧНИ ВИРУСНИ ХЕПАТИТИ 2009

Този консенсус си поставя за цел да синхронизира със световните стандарти съществуващите диагностични критерии, както и да посочи осъществима в българските условия терапевтична стратегия за проследяване и лечение на пациентите с хронични вирусни хепатити. Той отразява моментното състояние на знанията ни за тази сложна и бързо развиваща се област и затова се осъвременява периодично съобразно последните данни от клиничните проучвания.

Днес се приема, че около 500 милиона хора по света са инфектирани с вируса на хепатит В (HBV) и около 150 милиона - с вируса на хепатит С (HCV). Данните за България сочат до 8% честота на HBV и около 1,5% честота на HCV сред населението, което поставя страната ни на едно от първите места в Европа по разпространение на хепатит В и хепатит С. Около 11% от носителите на HBV са инфектирани и с хепатит Делта (HDV).

Около 20% от болните с хроничен вирусен хепатит развиват чернодробна цироза с трайна загуба на трудоспособност и с нисък процент на преживяемост. Честотата на първичния рак на черния дроб при тези болни е висока (4-5% годишно). Отнесена към цялото население тя е 8 заболявания на 100 000 души. Чернодробната цироза и първичният рак на черния дроб са най-честата причина за извършване на чернодробна трансплантация.

Така представената статистика показва, че вирусните хепатити и усложненията им, представляват сериозен социален и икономически товар за обществото.

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕПАТИТ В

Диагноза хроничен вирусен хепатит В

Диагноза за хроничен вирусен хепатит се поставя при установяване на клинични и биохимични данни за чернодробно увреждане (АСАТ, АЛАТ, АФ, ГГТП) за повече от 6 месеца, наличие на серологични маркери за инфекция с HBV (носителство на HBsAg > 6 месеца), както и **хистологични данни** за хроничен хепатит.

Допълнителни стъпки за доуточняване на диагнозата

- Ръст и телесно тегло.
- Ехографско изследване на черния дроб.
- Лабораторни изследвания, отразяващи състоянието на черния дроб и на системите, пряко свързани с него: СУЕ, ПКК, Общ белтък, Албумин, Протромбиново време, Билирубин, Креатинин, Кръвна захар, Холестерол, 3-глицериди.
- TSH (само при предстоящо лечение с интерферон-алфа).
- Оценка на вирусната репликация, чрез определяне на серумната концентрация на **HBV ДНК** посредством количествен PCR.
- Допълнителни серологични маркери, уточняващи вирусната репликация: **HBeAg/ anti-HBe**.
- **Чернодробна биопсия**, задължителна при пациенти, подлежащи на антивирусно лечение. При контраиндикации за извършване на чернодробна

биопсия, преценката за активността на заболяването и необходимостта от провеждане на противовирусно лечение, се извършва след оценка на риска и ползата от лечението, отнесени към прогнозата на придружаващите заболявания, определили контра индикациите за чернодробната биопсия.

- Уточняване на **придружаващи заболявания** и състояния, имащи отношение към избора на лечение, като нерво-психиатрични разстройства, заболявания на щитовидната жлеза, затлъстяване, употреба на алкохол, зависимост от наркотици или наличие на заместващо лечение с метадон, хемофилия, таласемия, хронична бъбречна недостатъчност, диабет.
- **Ко-инфекции** с други хепатотропни вируси и HIV – изследване на **anti-HDV, anti-HCV и anti-HIV** антитела.

Лечение на хроничната HBV инфекция

Пациентите с хронична HBV инфекция се лекуват с интерферон-алфа и нуклеозидни/ нуклеотидни аналози.

Индикации за лечение на болните с хронична HBV инфекция.

1. Биохимична активност: повишен АЛАТ > 2 пъти над горната референтна граница при поне 2 определяния в рамките на 6 месеца.

2. Вирусна репликация:

HBeAg (+) пол.пациенти с **HBV ДНК > 10 000 copies/ ml (> 2 000 IU/ml)**

HBeAg (-) отр. пациенти с **HBV ДНК > 10 000 copies/ ml (> 2 000 IU/ml)**

3. Хистологична активност: белези на чернодробно възпаление и фиброза, оценена описателно или чрез индекси (Knodell/ Ischak; METAVIR).

При пациенти със серумни нива на **HBV ДНК** под горните граници се провежда антивирусна терапия при наличие на биохимична и/ или хистологична активност, доказана чрез чернодробна биопсия.

Не подлежат на антивирусно лечение пациенти с **HBV ДНК < 1 000 copies/ ml (< 200 IU/ml)**.

В случаите на компенсирана чернодробна цироза антивирусното лечение се провежда и в случаите с липса на ензимна активност и/ или **HBV ДНК < 10 000 copies/ ml (< 2 000 IU/ml)**.

На антивирусно лечение с нуклеозидни/ нуклеотидни аналози подлежат болните с декомпенсирана чернодробна цироза независимо от серумното ниво на **HBV ДНК**.

На антивирусно лечение подлежат и болните, неотговорили на предхождащо терапия или са с рецидив на болестта при последвалото проследяване от поне 6 месеца. Индикациите за лечение при тези болни са същите, както при нелекуваните болни – виремия, биохимична и хистологична активност.

Не подлежат на антивирусно лечение болни, злоупотребяващи системно с алкохол; наркомани, продължаващи употребата на наркотици, както и такива, без чист интоксикация период, не по-малък от 6 месеца.

Интерференово лечение на хроничната HBV инфекция

На лечение с интерферон алфа (Peg IFN α 2a; IFN- α) подлежат предимно пациентите с HBeAg (+) пол. хроничен хепатит В с висока биохимична и хистологична активност. Най-добри резултати с интерференово лечение се поучават при млади HBeAg(+) пол. или HBeAg(-) нег. пациенти с **HBV ДНК < 10 000 000 copies/ ml (< 2 000 000 IU/ml)**, при липса на контраиндикации.

Общ белтък	X							X				X		
Албумин	X							X				X		
Билирубин	X							X				X		
Креатенин	X							X				X		
Кр. Захар	X							X				X		
TSH	X							X				X		
Пик. К-на	X							X				X		
Вирусологични														
HBeAg/anti-HBe	X											X		
HBV ДНК	X				X							X		X
HBsAg/anti-HBs	X													X

* След шестия месец от спирането на лечението през 4 - 6 месеца се контролират аминотрансферазите и при показания се извършват вирусологични изследвания.

Контра индикации за интерференово лечение:

- декомпенсирана чернодробна цироза
- тежки придружаващи заболявания на сърдечно-съдовата и дихателната системи
- неконтролиран хипер- и хипотиреоидизъм
- системни заболявания на съединителната тъкан
- хронични бактериални инфекции
- неутропения и тромбоцитопения (<50 000)
- психични заболявания
- усложнен захарен диабет
- ХБН без диализа
- бременни жени и кърмачки
- съпътстваща HIV инфекция при патологичен брой на CD4 (<200).

Лечение с нуклеозидни/ нуклеотидни аналози на хроничната HBV инфекция

Entecavir и Tenofovir са нуклеозидни/ нуклеотидни аналози за първа линия на лечение с мощно инхибиращо действие върху вирусната репликация и с висока генетична бариера. Lamivudin е мощен вирусен инхибитор, евтин, но с ниска генетична бариера, предизвикваща висока вирусна резистентност по време на лечение. Telbivudine е мощен вирусен инхибитор, скъп, с ниска генетична бариера. Adefovir има слабо антивирусно действие, причиняващо честа поява на резистентност

Индикации за лечение с нуклеотидни/нуклеозидни аналози

Подходящи за лечение с нуклеотидни/ нуклеозидни аналози (Entecavir, Tenofovir, Lamivudine, Telbivudine, Adefovir) са пациенти с:

- **HBV ДНК > 10 000 copies/ ml (> 2 000 IU/ml)**

- напреднала възраст (> 65 г.)
- компенсирана чернодробна цироза с хиперспленизъм
- декомпенсирана чернодробна цироза с асцит независимо от нивата на HBV ДНК
- пациенти на имуносупресивна терапия, преди и след органна трансплантация независимо от нивата на HBV ДНК
- бременни с висока степен на виремия (**HBV ДНК > 100 000 000 copies/ml; 20 000 000 IU/ml**) в третия триместър на бременността за превенция на трансмисията на HBV инфекцията – Lamivudine, Telbivudine

Схеми на лечение с нуклеозидни/нуклеотидни аналози

Entecavir 0,5 mg/дн ежедневно; 1,0 mg/дн при предишно лечение с Lamivudine или при резистентност към Lamivudine.

Tenofovir 300 mg/дн ежедневно

Lamivudin 100 mg p.o. ежедневно

Telbivudine 600 mg/дн ежедневно

Adefovir 10 mg/дн ежедневно

Продължителността на лечението с нуклеозидни аналози е поне 3 години с възможност за продължение след предложение от лекуващия център и одобрение от експертен съвет.

При всички нуклеозидни/нуклеотидни аналози е налице риск от изостряне на хепатита при поява на терапевтичната резистентност, както и след спирането на лечението. Това е свързано с опасност от тежка екзацербация на болестта и риск от чернодробна декомпенсация.

Проследяване на болните, подложени на антивирусно лечение с нуклеозидни/нуклеотидни аналози

При всички пациенти изходно и през 3 месеца се извършва количествено определяне на серумното ниво на HBV ДНК чрез количествен PCR.

В края на 3-тия месец от началото на лечението се извършва оценка на **ранния отговор**, дефиниран с **намаление на HBV ДНК > 1 log 10** в сравнение с изходната стойност.

При липса на **ранен отговор** лечението се спира, като HBV ДНК се мониторира през 6 месеца, а чернодробните аминотрансфери – през 3 месеца. При вирусна и биохимична активност в рамките на 12 месеца, пациентите подлежат на лечение с друг нуклеозиден/ нуклеотиден аналог или интерферон, според характеристиките на използвания преди това медикамент.

При наличие на **ранен отговор** лечението продължава, като се оценява дали вирусологичният отговор е оптимален или субоптимален.

Вирусологичен отговор: недоловима HBV ДНК (< 300 copies/ ml) при изследване между 36 – 48 седмица от началото на терапията. При липса на вирусологичен отговор е необходима преоценка на терапията от експертен съвет, при което се взема решение за необходимостта от включване на нов медикамент.

При продължаване на лечението се следи за появата на вирусологичен пробив.

Вирусологичен пробив – дефинира се с повишение на HBV ДНК $> 1 \log 10$ в сравнение с най-ниската установена стойност на HBV ДНК, след отчетен добър ранен отговор.

При наличие на вирусологичен пробив е налице опасност от последващо изостряне на хепатита и лечението се обсъжда от експертен съвет. Бъдещата терапевтична стратегия следва да се базира на тежестта на подлежащата чернодробна болест и на теоретичната или доказаната резистентност към съответния медикамент, както и на данните за теоретичната кръстосана резистентност към други антивирусни средства.

Болните с хроничната HBV инфекция на лечение с нуклеозидни/ нуклеотидни аналози се проследяват по схемата:

	Период на лечение 36 месеца						
Изследвания	Изх.	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	+през 3 мес.	36 мес.
Хематологични							
Хемоглобин	X	X	X	X	X	X	X
Еритроцити	X	X	X	X	X	X	X
Левкоцити	X	X	X	X	X	X	X
Тромбоцити	X	X	X	X	X	X	X
Биохимични							
АСАТ	X	X	X	X	X	X	X
АЛАТ	X	X	X	X	X	X	X
ГГТП	X	X	X	X	X	X	X
АФ	X	X	X	X	X	X	X
СРК	X	X	X	X	X	X	X
Общ белтък	X	X	X	X	X	X	X
Албумин	X	X	X	X	X	X	X
Билирубин	X	X	X	X	X	X	X
Креатенин и креатининов клирънс	X	X	X	X	X	X	X
Кр. Захар	X	X	X	X	X	X	X
Амилаза	X	X	X	X	X	X	X
Вирусологични							
HBeAg/anti-HBe	X		X		X	X*	X
HBV ДНК	X	X	X		X		X
HBsAg/anti-HBs	X						X

* На всеки шест месеца се изследва HBeAg/anti-Hbe

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ НА ХЕПАТИТ С

Диагноза хроничен вирусен хепатит тип С

Диагноза за хроничен вирусен хепатит тип С се поставя при установяване на клинични и биохимични данни за чернодробно увреждане (АСАТ, АЛАТ, АФ, ГГТП) за повече от 6 месеца, наличие на anti-HCV антитела и HCV РНК, както и **хистологични данни** за хроничен хепатит.

При носителство на anti-HCV антитела и наличие на серумни нива на АСАТ и АЛАТ в референтни стойности, само доказването на HCV РНК чрез PCR потвърждава наличието на съществуваща инфекция с HCV.

Допълнителни стъпки необходими за доуточняване на диагнозата хроничен вирусен хепатит тип С

- **Лабораторни изследвания**, отразяващи състоянието на черния дроб и на системите, пряко свързани с него: СУЕ, ПКК, Общ белтък, Албумин, Протромбиново време, Билирубин, Креатинин, Кр. захар, Холестерол, 3-глицериди, TSH (само при предстоящо лечение с интерферон-алфа).
- **HCV Генотип** чрез генотипизиране.
- **HCV RNA** чрез количествен PCR.
- **Ехографско изследване на черния дроб.**
- **Чернодробна биопсия** (при контраиндикации за извършване на чернодробна биопсия, преценката за активността на заболяването и необходимостта от провеждане на противовирусно лечение, се извършва след оценка на риска и ползата от лечението, отнесени към прогнозата на придружаващите заболявания, определили контраиндикациите за чернодробната биопсия).
- Уточняване на **придружаващи заболявания** и състояния, имащи отношение към избора на лечение, като нерво-психиатрични разстройства, заболявания на щитовидната жлеза, затлъстяване, употреба на алкохол, зависимост от наркотици в миналото и сега, хемофилия, таласемия, хронична бъбречна недостатъчност, инфекция с HIV.

Болни, подлежащи на антивирусно лечение

- Пациенти с доказана HCV виремия
- При болните инфектирани с HCV е необходимо да се установи поне 1 стойност на АЛАТ 1,2 пъти над горната референтна граница при ежемесечното клинично и биохимично проследяване за 6 месеца.
- Хистологичното изследване трябва да показва белези на фиброза, оценена описателно или чрез индекси (Knodell/ Ischak, METAVIR). При липса на фиброза, но при наличие на биохимични и хистологични данни за активност се приема, че болните също са подходящи за антивирусно лечение, ако са проследени 6 месеца. Валидността на чернодробната биопсия е 4 години.
- При болни с хроничен хепатит С и фиброза поне F2 може да се проведе лечение с IFN, независимо от нивото на аминотрансферазите.
- В случаите на компенсирана чернодробна цироза антивирусното лечение се провежда при наличие на ензимна активност и виремия.

- На антивирусно лечение подлежат и болните, неотговорили на предхождащо антивирусно лечение или са с рецидив на болестта при последвалото проследяване от поне 6 месеца. Индикациите за лечение при тези болни са същите, както при нелекуваните болни – биохимична и хистологична активност, виремия. Повторното лечение трябва да бъде с пегелиран интерферон алфа и Ribavirin, продължителност 72 седмици и контрол на HCV РНК в края на 3-я месец от началото на повторната терапия. При наличието на доловима HCV РНК (> 50 IU/ml), повторното лечение се прекратява.

Основни индикации за лечение на пациенти с хронична HCV инфекция

HCV РНК	Аминотрансферази	Терапевтична стратегия
+	Нормални	При фиброза F2 и данни за наличие на увеличени аминотрансферази в предходните 6 месеца може да се проведе лечение с PEG IFN- α и Ribavirin, независимо от нивото на аминотрансферазите.
+	Повишени	При хистологична активност се провежда лечение с PEG IFN- α и Ribavirin
-	Повишени	Търси се друга причина за чернодробното увреждане – стеатохепатит, метаболитни заболявания, токсични хепатити, други вирусни хепатити.
+	Компенсирана цироза с биохимична активност	Лечение с PEG IFN- α и Ribavirin; IFN- α и Ribavirin, IFN- α , самостоятелно или в съчетание с Ribavirin.
+	Декомпенсирана цироза	Наблюдение, симптоматично лечение.

Болни, неподлежащи на антивирусно лечение

Не могат да се подлагат на антивирусно лечение болни, злоупотребяващи системно с алкохол; наркомани, продължаващи употребата на наркотици, както и такива, без чист от интоксикация период, не по-малък от 12 месеца; болни с декомпенсирана чернодробна цироза и с тежки придружаващи заболявания на сърдечно-съдовата и дихателната системи; системни заболявания на съединителната тъкан, усложнен захарен диабет, ХБН без диализа, бременни жени и кърмачки, психични заболявания, неутропения, тромбоцитопения, нелекуван хипо- и хипертиреозидизъм. Забременяването на жени от мъже, които се лекуват с противовирусни средства (Ribavirin) крие опасност за плода. Болни със съпътстваща HIV инфекция не подлежат на антивирусно лечение при патологичен брой на CD4 (<200).

Лечението с IFN е свързано с множество странични ефекти. Най-чести са: грипоподобно състояние, миелосупресия, световъртеж, депресия, тироидни нарушения. Възникват и редки, но живото застрашаващи състояния като конвулсии, гърчове, ритъмни нарушения, суицидна нагласа.

Установено е, че в до 35% от пациентите се налага намаляване на дозата, а в до 5% от случаите - спиране на IFN. Страничните ефекти от IFN са дозозависими и възникват по-често при по-възрастни пациенти. Лечението е по-ефективно в по-млада възраст. Съотношението цена-полза от терапията е тясно свързано с възрастта на пациента. При 20-годишен болен с хепатит С, терапията с IFN води до удължаване на очакваната продължителност на живота съответно с 4,35 години. При 20-годишен болен с хепатит В, терапията с IFN води до

удължаване на очакваната продължителност на живота съответно с 4,8 години. При пациент на 35 години това удължаване е само с 3,1 години и с едва 0,75 години при 50-годишен болен.

При различните антивирусни медикаменти са на лице абсолютни противопоказания

1. Интерферон-алфа не се прилага при автоимунни и психични заболявания; хипертиреодизъм, хиперспленизъм и декомпенсирана чернодробна цироза, лица със системни увреждания, свързани с напреднала възраст.
2. Ribavirin не се прилага при анемия, хемоглобинопатии, бъбречна недостатъчност без диализа и лица под 18 годишна възраст.

Копиране на страничните действия на интерферон алфа и Ribavirin

При левкопения между 1,5 и 2,1 G/l (неутрофили 0,5 – 0,9 G/l) се прилага Neupogen 500 000 UI/kg s.c. ежедневно до покачване на левкоцитите до 2,5 G/l (неутрофили 1,5 G/l).

При анемия с хемоглобин под 80 g/l се прилага Erythropoetin 20 UI/kg s.c. 3 x седмично до достигане ниво на хемоглобина 100 – 120 g/l.

Оптимални схеми за лечение

Оптималната схема за лечение на хроничната HCV инфекция е:

1. Комбинирано приложение на PEG-Интерферон алфа (PEGASYS 180 µg; PEG-INTRON 1,5 µg/kg) s.c. един път седмично заедно с Ribavirin (под 65kg т. маса – 800mg; между 65kg и 85kg – 1000mg; и над 85kg – 1200 mg) всеки ден за:
 - а) 6 месеца при болни инфектирани с HCV генотип 2 и 3
 - б) 12 месеца при болни инфектирани с HCV генотип 1, 4, 5 и 6. При болните с генотип 1 задължително се изследва количествено HCV РНК преди лечението и след 3-я месец от неговото начало. При спадане на HCV РНК нивото с по-малко от 2 log лечението се спира в края на 6 месец. Това не се отнася за болните с генотип 4, 5 и 6, които получават целия 12 месечен курс лечение.
 - в) лечението се прекратява на 6-ия месец, ако е налице спад на HCV РНК с по-малко от 2 log в края на 3-ия месец от началото на терапията.
2. Комбинирано приложение на обикновен интерферон-алфа (Roferon, Intron A) 3 ME s.c. три пъти седмично заедно с Ribavirin (под 75 kg т. маса – 1 000mg и над 75 kg – 1 200 mg) p.o. всеки ден за:
 - а) 6 месеца при болни инфектирани с HCV генотип 2 и 3
 - б) 12 месеца при болни инфектирани с HCV генотип 1, 4, 5 и 6. При болните с генотип 1 задължително се изследва количествено HCV РНК преди лечението и след 3-я месец от неговото начало. При спадане на HCV РНК нивото с по-малко от 2 log лечението се спира в края на 6 месец. Това не се отнася за болните с генотип 4, 5 и 6, които получават целия 12 месечен курс лечение.
3. Монотерапия с обикновен интерферон-алфа (Roferon, Intron A) 3 ME s.c. при болни с хронична бъбречна недостатъчност на хемодиализа, в деня непосредствено след хемодиализата:
 - а) 6 месеца при болни инфектирани с HCV генотип 2 и 3
 - б) 12 месеца при болни инфектирани с HCV генотип 1, 4, 5 и 6. При болните с генотип 1 задължително се изследва количествено HCV РНК

Тромбоцити	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Биохимични														
АСАТ	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
АЛАТ	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
ГГТП	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
АФ	X		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Общ белтък	X							X				X		
Албумин	X							X				X		
Билирубин	X							X				X		
Креатенин	X							X				X		
Кр. Захар	X							X				X		
TSH	X							X				X		
Пик. К-на	X							X				X		
Вирусологични														
anti-HCV	X													
HCV РНК (качествено определяне)								X*				X		X
HCV РНК (количествено определяне)	X				X**									
HCV генотип	X													

* За болни инфектирани с HCV генотип 2 и 3.

** За болни инфектирани с HCV генотип 1.

*** За болните с негативна HCV РНК на 6 месец след спиране на лечението, същата се изследва и на 24 месец (2 години) след спиране на лечението.

В хода на лечението с противовирусни медикаменти, наред с контролните изследвания се извършва пълен клиничен преглед и насочено клинично търсене на известните странични ефекти на терапията. Функционално изследване на щитовидната жлеза се провежда преди започването на лечението и между 3 и 6 месец след неговото начало. При развитие на усложнения, пациентите се проследяват по-често за преценка за намаляване на дозата или спиране на лечението. При болни с цироза (Child A) периодично се извършва контролно ехографско проследяване, например с оглед потенциално набиране на малко количество асцит, недоловимо с физикалния преглед.

Диагностиката, лечението и проследяването на болните с хронични вирусни хепатити ще се провежда както следва:

Окончателната диагноза "Хроничен вирусен хепатит" може да бъде поставена от специалист по гастроентерология, разполагащ с възможности за лабораторно, вирусологично и патоморфологично изследване на пациентите.

1. Всеки лекар, установил при първичен преглед, симптоми или лабораторни данни суспектни за хроничен вирусен хепатит (епидемиологична анамнеза, хепатомегалия, повишен серумен АЛАТ, хепатитни маркери) трябва да насочи на пациента към специалист – гастроентеролог за консултация и проследяване.
2. Консултация с гастроентеролог - допълнителни изследвания и/или проследяване в рамките на 6 месеца (вирусни маркери на 6-тия месец, АЛАТ на 3-тия и 6-тия месец)
3. Както личният лекар, така и гастроентерологът могат да насочат на право пациента към специализираните клиники или отделения по гастроентерология за диагностично уточняване и лечение.
4. Решението за противовирусно лечение се взема в специализираните гастроентерологични клиники/отделения в страната, които имат възможности за диагностика и лечение на хроничните вирусни хепатити - лабораторна, патологоанатомична и друга база, както и одобрена от НЗОК комисия за предписване на противовирусно лечение.
5. Противовирусното лечение се започва след обсъждане с пациента на лечението, алтернативите, нежеланите лекарствени реакции, ползата и риска на терапията и след получаването на неговото съгласие да проведе противовирусното лечение.
6. Проследяването на вече започнатото лечение се осъществява чрез ежемесечен контрол от горепосочените специализирани клиники и отделения.
7. Лекарят поставил диагнозата хроничен вирусен хепатит и/или започнал противовирусно лечение трябва да уведоми за това личния лекар на пациента, чрез медицинско направление или епикриза.

Приетият консенсус за диагнозата, лечението и проследяването на болните с хронични вирусни хепатити се отнася само за болни навършили 18 години.

ЛИТЕРАТУРА

1. Консенсусен документ, Международна консенсус конференция на EASL върху хепатит С, Париж, 26-28 февруари 1999, Българска хепатогastroентерология, 1999, 2, 38-43.
2. Rizzetto, M. Interferon therapy for chronic hepatitis B and D: an overview. Therapy in liver diseases, Mason FA, Barcelona, 1997.
3. Lok A. Treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis. Viral hepatitis Ed. M. Buti, R. Esteban and J. Guardia; Accion Medica, SA; 2000: 47 - 56.
4. Poynard T. Guidelines for standard treatment of HCV. Viral hepatitis Ed. M. Buti, R. Esteban and J. Guardia; Accion Medica, SA; 2000: 157 - 168.
5. Management of Hepatitis C: 2002, Consensus Development Conference Statement, National Institutes of Health USA; June 10-12, 2002.
6. Treatment of hepatitis C, Consensus Conference, Maison de la Chimie, Paris, France; February 2002.
7. A Treatment Algorithm for the Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection in the United States. Clinical Gastroenterology and Hepatology, vol.2, no.2. February 2004.

8. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus Ribavirin in patients with chronic genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol* 2005 Nov 7 (in press).
9. Buti M, Valdes A, Sanches-Avila F, Esteban R, Lurie Y. Extending combination therapy with peginterferon alfa-2b plus Ribavirin for genotype 1 chronic hepatitis C late responders. *Hepatology* 2003; 37: 1226-1227.
10. Wagner M, Huber M, Berg T et al. Peginterferon-alpha-2a (40KD) and Ribavirin for 16 or 24 weeks in patients with genotype 2 or 3 chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005; 129: 522 – 527.
11. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Chronic Hepatitis B. *J Hepatol* 50 (2009) 227-242.