

Ar galima skirti biologinę terapiją, planuoti nėštumą, jei yra nustatytas virusinis hepatitas B, C ar žmogaus imunodeficito viruso infekcija?

Nacionalinio visuomenės sveikatos centro (NVSC) prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos duomenimis, 2022 metais virusiniais hepatitais sirgo 963 žmonės. Iš jų nustatyta 49 ūminiai ir 911 lėtinų virusinių hepatitų atvejų. Dauguma atvejų (911) yra lėtinė hepatito C viruso infekcija, nustatyta nuo 2022 metų gegužės mėnesio prasidėjusios patikros dėl hepatito C viruso infekcijos metu. Šios patikros tikslas pirminės sveikatos priežiūros grandyje visiems gyventojams, gimusiems nuo 1945 iki 1994 metų, vieną kartą nemokamai atlikti antikūnų tyrimą dėl hepatito C viruso infekcijos. Iki šiol patikrinta beveik 1 mln. nurodytos amžiaus grupės Lietuvos gyventojų ir 1,5 proc. tirtų asmenų aptikti serologiniai hepatito C viruso infekcijos žymenys. Prognozuojama, kad apie 60 proc. šių asmenų serga aktyvia hepatito C infekcija, gydytina antivirusine terapija.



Kita aktuali infekcija – žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) sukelta infekcija. NVSC duomenimis, sergamumas ŽIV infekcija 2022 metais, palyginti su 2021 metais, padidėjo 2 kartus – nuo 4,3 iki 8,9 atvejo iš 100 000 gyventojų. Tokiems dideliems sergamumo rodikliams įtakos turėjo didelis skaičius užregistruotų ŽIV užsikrėtusių užsienio šalių piliečių (119). Skaičiuojant ŽIV sergamumo rodiklį be užsienio šalių piliečių, 2022 metais jis sudarė 4,7 atvejo iš 100 000 gyventojų. Iš viso per visą ŽIV infekcijos registravimo Lietuvoje laikotarpį (1988–2022 metais) užregistruoti 3 835 ŽIV infekcijos atvejai (2 971 – vyrui, 864 – moterims).

Aktyvi ŽIV infekcija, nesukeldama klinikinių simptomų, gali progresuoti ilgai, dešimtmetį. Žmogus gali neįtarti, kad yra užsikrėtęs. Ūminė liga, kuri pasireiškia po keleto savaičių nuo užsikrėtimo ŽIV, dažnai lieka nedideliu, nes neturi specifinių ligos požymių. Simptomai dažnai yra panašūs į gripo ar kitos kvėpavimo takų infekcijos, neretai pasireiškia gerklės skausmas, bėrimai, limfmazgių padidėjimas ir karščiavimas. Nežinojimas apie užsikrėtimą didina infekcijos perdavimo riziką.

Visi šie pacientai gali sirgti įvairiomis gretutinėmis ligomis, planuoti šeimos pagausėjimą. Ar turėtų būti atsižvelgiama į virusinius hepatitus, ŽIV infekciją gydant gretutines ligas, planuojant nėštumą ar dirbtinį apvaisinimą? Aktualius sergančiųjų priežiūros klausimus aptariame su Vilniaus universiteto liginės *Santaros* klinikų Infekcinių ligų centro vadove prof. Ligita Jančoriene.

Galima pasidžiaugti, kad dabartiniai tiesiogiai hepatito C virusą veikiantys antivirusiniai vaistai išgydo beveik 100 proc. užsikrėtusiųjų. Tačiau lėtinis virusinis hepatitas B ir ŽIV infekcija – 2 lėtinės infekcijos, kurios šiandien kol kas gali būti gerai kontroliuojamos vaistais, tačiau vis dar yra neišgydomos infekcijos.

Šiandien lėtinis virusinis hepatitas B sergantis žmogus turi vartoti visą gyvenimą. Jeigu žmogus laikosi

gydymo režimo, tvarkingai vartoja antivirusinius vaistus, liga neprogresuoja, nenukenčia ir gyvenimo kokybė. Efektyvus gydymas, kai virusas nebesidaugina arba jo koncentracija kraujyje sumažėja iki minimalios, apsaugo nuo kepenų cirozės ir kepenų vėžio vystymosi.

ŽIV infekcija kol kas taip pat nėra išgydoma. Tiesa, šiuolaikinė antiretrovirusinė terapija puikiai kontroliuoja viruso dauginimąsi, dažniausiai visai jį nuslopindama. Nutraukus gydymą, viruso replikacija vėl atsinaujina,

todėl, norint išsaugoti gerą savijautą ir išvengti ligos komplikacijų, būtina visą gyvenimą laikytis gydymo režimo, reguliariai vartoti vaistus, lankytis pas gydytoją specialistą. Virusas plinta per kontaktą su organizmo skysčiais, lytiniu būdu ar per kraują. Remiantis NVSC 2022 metų duomenimis, 60,3 proc. visų naujai užsikrėtusiųjų ŽIV sudarė vyrai, 39,7 proc. – moterys. Kas penktas (19,4 proc.) ŽIV užsikrėtęs asmuo buvo 35–39 metų. Penktadalis (21,7 proc.) ŽIV užsikrėtusių vyrų buvo 35–39 metų, o penktadalis (19,0 proc.) moterų – 40–44 metų. Duomenys pagal galimą užsikrėtimo būdą 2022 metais pasiskirstė taip: 60,3 proc. asmenų ŽIV infekcija užsikrėtė heteroseksualių santykių metu, 12,7 proc. – vartodami švirkščiamuosius narkotikus, 11,5 proc. – homoseksualių santykių metu, registruota 15 iš motinos perdavimo vaikui užsikrėtimo ŽIV atvejų (visi atvykę iš užsienio valstybių), 9,5 proc. – užsikrėtimo būdas nežinomas. Analizuojant užsikrėtimo būdo pasiskirstymą pagal lytį, nustatyta, kad 1,5 karto didesnė dalis moterų (77,0 proc.), palyginti su vyrais (49,3 proc.), galimai užsikrėtė ŽIV heteroseksualių santykių metu.

Plačiau pakomentuokite sergamumo hepatitais, ŽIV infekcija paplitimą ir tendencijas Lietuvoje?

Virusinio hepatito B ir C bei ŽIV infekcijų paplitimą ir epidemiologinę dinamiką Lietuvoje labai gerai atspindi NVSC ataskaitų duomenys:

- hepatito B viruso infekcija: 2022 metais Lietuvoje užregistruoti 7 ūminio virusinio hepatito B atvejai (4 – vyrams, 3 – moterims). Lietuvoje sergamumo ūminiu virusiniu hepatitu B rodiklis sumažėjo nuo 14,2 atvejų iš 100 000 gyventojų 1995 metais iki 0,24 atvejo iš 100 000 gyventojų 2022 metais. Viena pagrindinių sergamumo hepatitu B mažėjimo priežasčių Lietuvoje – kasmet pasiekiamas didelis naujagimių ir kūdikių skiepavimo nuo hepatito B mastas. 2022 metais didžiausias sergamumo ūminiu virusiniu hepatitu B rodiklis nustatytas Panevėžio ir Telšių apskrityse, mažiausias – Kauno apskrityje. 2022 metais dauguma (85,7 proc.) Lietuvoje užregistruotų ūminio virusinio hepatito B atvejų – miesto gyventojai. Didžiausias sergamumas šia liga mūsų šalyje (2022 metais) nustatytas 35–44 metų grupėje. 2022 metais užregistruotų atvejų galimi užsikrėtimo ūminiu hepatito B virusu rizikos veiksniai buvo medicininės (invazinės) procedūros, heteroseksualiniai santykiai, manikiūro procedūros. 2022 metais Lietuvoje užregistruota 20 lėtinio virusinio hepatito B atvejų (14 – vyrams, 6 – moterims). Sergamumo rodiklis sumažėjo nuo 0,93 atvejo iš 100 000 gyventojų 2019 metais iki 0,7 atvejo iš 100 000 gyventojų 2022 metais. 2022 metais didžiausias sergamumo lėtinio virusiniu hepatitu B rodiklis užregistruotas Vilniaus ir

Telšių apskrityse, mažiausias – Kauno apskrityje. Minėtais metais dauguma (90 proc.) užregistruotų šios ligos atvejų – miesto gyventojai. Didžiausias sergamumas lėtinio virusiniu hepatitu B (2022 metais) nustatytas 35–44 metų grupėje. 2022 metais mūsų šalyje užregistruotų atvejų galimi užsikrėtimo lėtinio hepatito B virusu rizikos veiksniai buvo medicininės (invazinės) procedūros, švirkščiamųjų narkotikų vartojimas, tatuiravimo procedūros;

- hepatito C viruso infekcija: 2022 metais Lietuvoje užregistruota 14 ūminio virusinio hepatito C atvejų (10 – vyrams, 4 – moterims). Sergamumo šia liga rodiklis sumažėjo nuo 5,4 atvejo iš 100 000 gyventojų 2001 metais iki 0,49 atvejo iš 100 000 gyventojų 2022 metais. 2022 metais didžiausias sergamumo ūminiu virusiniu hepatitu C rodiklis užregistruotas Marijampolės apskrityje, mažiausias – Klaipėdos ir Kauno apskrityse. 2022 metais dauguma (71,4 proc.) Lietuvoje užregistruotų ūminių ligos atvejų – miesto gyventojai. Didžiausias sergamumo rodiklis (2022 metais) bendrojoje populiacijoje ir tarp vyrų stebėtas 25–34 metų grupėje, tarp moterų – 55–64 metų grupėje. 2022 metais Lietuvoje užregistruotų atvejų galimi užsikrėtimo ūminiu hepatito C virusu rizikos veiksniai buvo medicininės (invazinės) procedūros, buvimas laisvės atėmimo ar įkalinimo vietoje, tatuiravimo procedūros, švirkščiamųjų narkotikų vartojimas, hepatito C atvejis šeimoje, heteroseksualiniai santykiai. 2022 metais Lietuvoje užregistruoti 833 lėtinio virusinio hepatito C atvejai (451 – vyrams, 382 – moterims). Sergamumo šia liga rodiklis padidėjo nuo 6 atvejų iš 100 000 gyventojų 2019 metais iki 29,42 atvejų iš 100 000 gyventojų 2022 metais. Ryškų sergamumo lėtinio virusiniu hepatitu C padidėjimą 2022 metais lėmė Lietuvoje įsigaliojusi nemokama gyventojų (gimusių 1945–1994 metais ir nepriskiriamų rizikos grupei, taip pat rizikos grupės asmenų) patikra dėl hepatito C viruso infekcijos. 2022 metais didžiausias sergamumas lėtinio virusiniu hepatitu C rodiklis užregistruotas Vilniaus, Utenos ir Šiaulių apskrityse, mažiausias – Klaipėdos apskrityje;
- ŽIV infekcija: NVSC duomenimis, 2022 metais užregistruoti 252 nauji užsikrėtimo ŽIV infekcija atvejai (152 – vyrams, 100 – moterims). Sergamumo ŽIV infekcija rodiklis 2022 metais, palyginti su 2021 metais, padidėjo 2 kartus (nuo 4,3 iki 8,9 atvejo iš 100 000 gyventojų). 47,2 proc. (119) visų naujai užregistruotų ŽIV infekcijos atvejų 2022 metais buvo užsienio šalių piliečiai. Didžiausias sergamumo ŽIV rodiklis 2022 metais užregistruotas Vilniaus apskrityje, mažiausias – Telšių ir Utenos apskrityje. Kas trečias ŽIV užsikrėtęs asmuo buvo 35–44 metų, kas antras – turintis vidurinį išsilavinimą. Užsikrėtusių vyrų 1,5 karto daugiau nei moterų. Dažniausias užsikrėtimo ŽIV būdas – lytinis: 71,8 proc. (60,3 proc. – heteroseksualūs, 11,5 proc. – homoseksualūs santykiai)

visų naujai užsikrėtusių asmenų užsikrėtė lytiniu keliu; švirškščiamųjų narkotikų vartojimas – 12,7 proc. atvejų, 9,5 proc. atvejų užsikrėtimo būdas nežinomas, užregistruota 15 ŽIV perdavimo nuo motinos vaikui atvejų – visi užsienio šalių piliečiai, atvykę į Lietuvą.

Praktikoje vis dažniau pasitaiko klausimų apie dirbtinį apvaisinimą ir hepatitus. Kokia tikimybė spermos donorui, kuriam nustatytas virusinis hepatitas B, perduoti virusą? Kokia yra taktika? Kokius papildomus tyrimus reikia atlikti?

Spermos donoru negali tapti asmuo, kuris yra užsikrėtęs hepatito B viruso infekcija. Šeimai, kuri planuoja dirbtinį apvaisinimą ir vyrui yra nustatytas virusinis hepatitas B, galioja teisės aktais nustatyta speciali tvarka. Pora pasirašo dokumentus, kuriais patvirtina, kad žino apie vieno iš partnerių infekuotumą, prisiima riziką. Tačiau jeigu kalbama apskritai apie spermos donorystę, spermos donoru infekuotas asmuo tapti negalėtų.

Hepatito B viruso perdavimo rizika priklauso nuo viruso koncentracijos, kuri nustatoma molekuliniais tyrimais. Kuo viruso koncentracija kraujyje didesnė, tuo didesnė rizika, kad infekcija gali būti perduota lytiniu keliu, per placenta vaisiui ar gimdymo metu, taip pat ir per spermos donorystę. Apskritai didesnę infekcijos perdavimo riziką turi ne infekuotas tėvas, o užsikrėtusi hepatito B viruso infekcija motina, nes ji nešioja vaisių. Nors placenta ir veikia kaip apsauginis barjeras, ginantis vaisių nuo kontakto su motinos infekcija, tačiau, esant labai didelei viruso koncentracijai, šis barjeras gali būti pažeistas.

Lėtinės hepatito B viruso infekcijos perdavimo dažnis neskiepytiems naujagimiams labai įvairus (95–5 proc.) ir labiausiai priklauso nuo motinos hepatito B viruso DNR koncentracijos ir antigenų: kai motina yra hepatito B viruso paviršinio antigeno (HBsAg) ir hepatito B viruso HBe antigeno (HBeAg) nešiotija, vertikalios infekcijos perdavimo rizika yra 65–90 proc. Kai motina yra tik HBsAg nešiotija, o HBeAg neaptinkama, hepatito B viruso infekcijos perdavimo naujagimiui rizika daug mažesnė. Kai motinai aptinkama didelė hepatito B viruso DNR koncentracija ($>10^6$ TV/ml), hepatito B viruso infekcijos perdavimo naujagimiui rizika gerokai didesnė. Po gimimo naujagimiui, kurio motinos kraujyje aptinkama hepatito B viruso DNR yra 10^6 – 7 TV/ml, skiriama aktyvi ir pasyvi imunoprofilaktika. Perinatalinės hepatito B viruso infekcijos perdavimo rizika yra tik apie 3 proc., tačiau jei motinos kraujyje aptinkama viruso DNR yra daugiau nei 10^7 – 8 TV/ml, perinatalinės infekcijos perdavimo rizika padidėja iki 7 proc. Pastebėta, kad praėjusieji pagimdytas hepatito B virusu infekuotas naujagimis didina perinatalinės šios infekcijos riziką. Abejojama, ar perinatalinei transmi-

sijai svarbus viruso genotipas ir jo mutacijos. Perinatalinis hepatito B viruso perdavimas dažniausiai įvyksta gimdant. Manoma, kad sąrėmių metu vyksta gimdyvės kraujo mikrotransfuzija į vaisių. Nutekėjus vaisiaus vandenims, vaisius tiesiogiai kontaktuoja su infekuotu moters genitalijų trakto sekretu ir krauju. HBsAg aptinkamas 95 proc. naujagimių, kurių motinos yra užsikrėtę hepatito B virusu, skrandžio sultyse.

Intrauterinės ir perinatalinės hepatito B viruso infekcijos prevencijai, kai motinos hepatito B viruso DNR koncentracija kraujyje yra $>10^6$ – 7 TV/ml, kartu su aktyvia ir pasyvia naujagimio imunizacija, nėščiajai nuo 28–32 savaičių gali būti skiriami antivirusiniai hepatito B viruso infekciją veikiančios vaistai – lamivudinas arba tenofoviras. Cezario pjūvio įtaka hepatito B viruso transmisijos prevencijai yra neaiški, todėl infekuotai gimdyvei dėl infekcijos perdavimo prevencijos nerekomenduojama. Efektyvi poekspozicinė profilaktika hepatito B viruso infekcijos perdavimo riziką sumažina iki 5 proc.: HBsAg nešiojančių moterų naujagimiams per 12 val. po gimimo sušvirškščiamą hepatito B vakcina ir specifinis hepatito B imunoglobulinas (HBIG). Pastarojo paskyrimas ypač reikšmingas motinų, kurių kraujyje nustatomas HBeAg (+) ir didelė hepatito B viruso DNR koncentracija ($>10^6$ – 7 TV/ml), naujagimiams. Skiepijimas hepatito B vakcina naujagimiui tęsiamas pagal įprastą schemą – 0, 1 ir 6 mėnesį.

Hepatito B virusu užsikrėtusios moterys gali žindyti kūdikius, jei jie buvo tvarkingai paskiepyti hepatito B vakcina ir nėra krūtų spenelių įtrūkimų.

Planuojant šeimos pagausėjimą, hepatito B viruso infekcija užsikrėtęs asmuo gali būti gydomas antivirusine terapija ir pasiekta virusologinė remisija. Tuomet rizika perduoti infekciją tampa minimali ar visiškai eliminuota. Minėti hepatito B viruso infekcijai gydyti skirti vaistai neturi teratogeninio poveikio, todėl gali būti saugiai vartojami planuojant šeimos pagausėjimą tiek moters ar nėščiosios, tiek infekuoto vyro.

Kiekvienu atveju naujagimio prevencijos nuo hepatito B viruso infekcijos klausimus patartina spręsti individualiai. Negalima pateikti visiems vienodų rekomendacijų, nes vieno žmogaus viruso koncentracija gali būti minimali ar visai hepatito B viruso DNR neaptinkama molekuliniam tyrimui, o kito – didelė, todėl prireiks keletą skirtingų priemonių, individualaus stebėjimo ir gydymo.

Jeigu žmogus mano, kad susidūrė su infekcija, koks yra stebėjimas ir kokie tyrimai atliekami?

Virusinis hepatitas B nustatomas atliekant specifinius hepatito B žymenų tyrimus, pagal kuriuos ir vertinamas užsikrėtimas. Iš karto po buvusio sąlyčio su įtariamai hepatito B virusu užsikrėtusiu žmogumi asmeniui atliekami

tyrimai ir skiriama profilaktika vakcina poekspoziciniu režimu. Kadangi inkubacinis virusinio hepatito B periodas yra ilgas, vidutiniškai 3–4 mėnesiai, užtenka laiko po ekspozicijos įskiepyti 3 hepatito B vakcinosis dozes, kad spėtų susidaryti povakcininis imunitetas, apsaugantis žmogų, kuris potencialiai galėjo užsikrėsti, nuo ligos pasireiškimo.

O kaip elgtis, jei spermos donoras (partneris, ne partneris) yra infekuotas hepatito C virusu ar ŽIV?

Hepatito C infekcija nėra kontraindikacija nėštumui. Jeigu moteris ketina pastoti, ji gali pastoti ir gimdyti, nes infekcijos perdavimo vaisiui rizika yra labai nedidelė – iki 4 proc. Daug didesnė rizika naujagimiui, jeigu motina kartu serga ir hepatito C, ir ŽIV infekcija. Sergantysis virusiniu hepatitu C ir ŽIV infekcija taip pat negali būti spermos donoru.

Kalbant apie lėtinį hepatitą C, šiuolaikinė terapija praktiškai visiškai išgydo sergančiuosius. Žmogus, kuris norėtų tapti spermos donoru, turėtų pradžioje pasveikti nuo lėtinio hepatito C. Šiuolaikinės terapijos dėka gydymas trunka tik 2–3 mėnesius ir pasveiksta beveik 100 proc. gydomų pacientų. Moteris gali saugiai pastoti sirgdama lėtiniu hepatitu C, tačiau ir joms rekomenduojama pastoti po lėtinio hepatito C gydymo, kad būtų visiškai eliminuota šios infekcijos perdavimo naujagimiui rizika. Pasveikus asmeniui antikūnai (anti-HCV) išlieka visą gyvenimą, tačiau nebeaptinkama hepatito C viruso RNR, kuri nustatoma molekuliniais tyrimais naudojant polimerazių grandininę reakciją (PGR).

Sergantieji ŽIV spermomis negali tapti. Tačiau planuoti nėštumą pora, kai vienas ar abu serga ŽIV, be abejo, gali. Praktikoje yra atvejų, kai pora, kai ir vyras, ir moteris yra infekuoti ŽIV, planuoja šeimos pagausėjimą. Tokiu atveju, kaip ir kiekvienas asmuo, kuris gydomas nuo ŽIV infekcijos, turi pasiekti pagrindinį gydymo tikslą – kad viruso koncentracija būtų neaptinkama arba ją sumažinti kiek įmanoma iki mažiausios. Dažniausiai nuolat vartojant antiretrovirusinius vaistus pavyksta pasiekti, kad ŽIV kraujyje visiškai neaptinkamas. Taigi tas partneris, kuris vartoja vaistus ir virusas jo kraujyje neaptinkamas, gali planuoti šeimoje nėštumą.

Pacientui, kuriam nustatytas teigiamas HBsAg, planuojama biologinė terapija. Koks turėtų būti ištyrimas, stebėjimas, profilaktika, gydymas, kada nutraukti biologinę terapiją?

Ne tik biologinė terapija, bet ir kitos rūšies imunosupresinė terapija, jeigu pacientas yra hepatito B viruso

nešiotas, turėtų būti pradėta skirti po 2 antivirusinių vaistų vartojimo savaitė. Antivirusinę terapiją rekomenduojama pradėti HBsAg teigiamam asmeniui likus 2 savaitėms iki imunosupresinės terapijos pradžios ir tęsti visą imunosupresinio gydymo laikotarpį. Nutraukus minėtą gydymą, antivirusinius vaistus dar rekomenduojama tęsti 6–12 mėnesių, kad būtų eliminuota šios infekcijos reaktyvinimo rizika.

O jeigu planuojamas imunosupresinis gydymas esant neigiamam HBsAg, bet radus (hepatito B šerdinio (core) (antiHBcor) antigeno antikūnų?)

Paprastai tokiu atveju rekomenduojama pacientą periodiškai tikrinti dėl HBsAg. Nustačius HBsAg, rekomenduojama paskirti antivirusinį hepatito B gydymą. Dažniausiai tokiu atveju sprendžiama individualiai, konsultuojantis su infekcinių ligų specialistu ar gastroenterologu.

Ką daryti, jei paaiškėja, kad asmuo yra užsikrėtęs ŽIV ar hepatito C virusu prieš planuojamą biologinę terapiją?

ŽIV infekcija visais atvejais yra gydoma antiretrovirusiniais vaistais. Bet kuriam asmeniui, kuriam diagnozuojama ŽIV infekcija, patvirtinus ŽIV ligos diagnozę, pradedama antiretrovirusinė terapija. Nuslopinus infekciją, gali būti skiriamas reikiamas imunosupresinis gretutinių ligų gydymas.

Kaip minėta, lėtinis hepatitas C yra beveik 100 proc. visiškai pagydoma liga, net ir tuo atveju, kai asmuo serga kitomis gretutinėmis ligomis ar yra terminalinis kepenų pažeidimas. Tad prieš planuojant biologinę terapiją, jeigu nustatomas lėtinis virusinis hepatitas C, rekomenduotina skirti antivirusinį gydymą, o po vieno ar kelių mėnesių nuo gydymo pradžios pradėti reikiamą imunosupresinį gydymą.

Su kokiais dar panašiais klausimais susiduriate praktikoje? Kokią ištyrimo ir gydymo taktiką pasirinkate?

Ištyrimas prieš skiriant biologinę terapiją yra labai išsamus. Pacientai tiriami dėl virusinių hepatitų, ŽIV, tuberkuliozės ir kt. Prieš skiriant biologinę terapiją, gali būti sprendžiama dėl latentinės tuberkuliozės gydymo.

*Dėkojame už pokalbį
Kalbėjosi Natalija Voronaja*