

Hepatito B viruso infekcijos reaktyvacija po kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos: klinikinio atvejo pristatymas ir literatūros apžvalga



Žustina Bezliapovič
Vilniaus universiteto
Medicinos fakultetas



Prof. Ligita Jančorienė
Vilniaus universiteto Medicinos
fakulteto Klinikinės medicinos
instituto Infekcinių ligų ir
dermatovenerologijos klinika
Vilniaus universiteto ligoninės
Santaros klinikų Infekcinių ligų
centras

Santrauka

Tikslas. Aprašyti hepatito B viruso infekcijos reaktyvacijos požymius po kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacijos ir nurodyti tokios reaktyvacijos riziką, profilaktines priemones, padedančias tokios rizikos išvengti.

Metodika. Mokslinių publikacijų buvo ieškota bibliografinėse *Pubmed* bei *UpToDate* duomenų bazėse. Publikacijos rastos įvedus reikšminį žodį *hepatitis B virus infection's reactivation* (hepatito B viruso infekcijos reaktyvacija) bei papildomai į paiešką įvedus žodį *stem cell transplantation* (kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija).

Aptarimas. Apžvelgtas klinikinis atvejis: 61 metų vyrui 2015 metais diagnozuota ūminė mieloblastinė leukemija, tyrimuose aptikti buvusio sąlyčio su hepatito B viruso infekcija žymenys, praityje sirgęs gelta. 2016 metais atlikta alogeninė kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija, paskirtas imunosupresinis gydymas. Po transplantacijos specifinės imunoprolifaktikos priemonės nebuvo pritaikytos. Po 2 metų po transplantacijos, jau nebevarojant imunosupresinių vaistų, pacientui pasireiškė hepatito B viruso infekcijos reaktyvacija ir aktyvaus hepatito požymiai. Histologiniais tyrimais patvirtintas lėtinis aktyvus hepatitas su ryški fibroze. Dėl labai didelės viremijos pacientui paskirtas antivirusinis lėtinio B hepatito gydymas entekaviru, kuris tęsiamas iki šiol. Pasiiekta virusologinė lėtinio B hepatito remisija.

Pacientai, kurie turi esamos ar buvusios hepatito B viruso infekcijos žymenis, turi padidėjusią hepatito B viruso infekcijos reaktyvacijos riziką. Jos būtų galima išvengti paskiepijus pacientus arba kartu su imunosupresiniais vaistais paskyrus antivirusinį lėtinio hepatito B gydymą.

Išvados. Iki transplantacijos kamieninių kraujodaros ląstelių recipientus būtina iširti dėl hepatito B viruso infekcijos žymenų, o juos aptikus po transplantacijos pacientams būtinas skiepijimas hepatito B vakcina ir periodinis stebėjimas dėl galimos hepatito B viruso reaktyvacijos rizikos. Pasireiškus ūminio hepatito požymiams, būtina kuo skubiau skirti antivirusinį hepatito B gydymą ir tęsti ilgalaikį stebėjimą.

Raktažodžiai: hepatito B viruso infekcijos reaktyvacija, kamieninių kraujo ląstelių transplantacija, aktyvus hepatitas, entekaviras, hepatito B vakcina, skiepy kalendorius.

Summary

Objective. To describe the signs of hepatitis B virus reactivation after stem cell transplantation and indicate the risk of such reactivation and preventive measures to avoid it.

Methods. Scientific publications were searched in the bibliographic databases of *Pubmed* and *UpToDate*. Publications were found after the introduction of the word „hepatitis B virus infection reactivation“ and the addition of „stem cell transplantation“.

Discussion. Clinical case: 61 years male was diagnosed with acute myeloblastic leukemia in 2015, with signs of a previous contact with hepatitis B virus, and a history of jaundice. In 2016, allogenic stem cells transplantation was performed and immunosuppressive treatment was prescribed. No specific immuno-prophylaxis measures have been applied after transplantation. 2 years later, after immunosuppressive drugs discontinuation, patient had reactivation of hepatitis B virus infection and signs of active hepatitis. Histologically chronic active hepatitis with moderate fibrosis was confirmed. Due to very high viremia, antiviral chronic hepatitis B treatment with entecavir was administered, patient is on treatment until now. A viral remission of chronic hepatitis B has been achieved.

Patients with the signs of recent or previous hepatitis B virus infection have an increased risk of reactivation, which could be prevented by vaccination or antiviral chronic hepatitis B treatment together with immunosuppressive agents.

Conclusions. Prior to stem cell transplantation recipients should be examined for hepatitis B virus infection markers and, if detected, post-transplantation requires hepatitis B vaccination and periodic patient monitoring for possible reactivation risk. In case of signs of active hepatitis, antiviral treatment for hepatitis B should be initiated as soon as possible and long-term monitoring should be continued.

Keywords: hepatitis B virus infection reactivation, stem cells transplantation, active hepatitis, entecavir, hepatitis B vaccine, immunization schedule.

Ivadas

Kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (KKLT) – tai kamieninių kraujodaros ląstelių paėmimas ir persodinimas į to paties ar kito žmogaus kūną gydymo tikslu (Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos 2004 metų įsakymas V-632).

Priklausomai nuo transplantuojamų ląstelių paėmimo vietos, KKLT gali būti autologinė – kai naudojamos paties paciento ląstelės; arba alogeninė – kai ląstelės paėmamos iš donoro. KKLT taikoma pacientams, kurių kamieninės ląstelės buvo pažeistos ligos ar jos gydymo metu, taip pat gydymo tikslais. Dažniausia KKLT indikacija yra kraujo ligos, tokios kaip leukemija, limfoma ar mielominė liga.

KKLT recipientams (ypatingai alogeninės transplantacijos) yra didelė infekcijų išsivystymo rizika, kuri priklauso nuo imunodeficito laipsnio, patogeninių mikroorganizmų poveikio bei laiko, kuris praėjo nuo transplantacijos dienos [1]. Infekcijas gali sukelti bet kuris mikroorganizmas – bakterijos, virusai, grybai ar parazitai. Infekcinės kilmės komplikacijos pacientams po KKLT labai padidina sergamumo ir mirtingumo riziką.

Po KKLT infekcinės kilmės komplikacijos gali pasireikšti bet kuriuo laiku. Todėl, atsižvelgiant į laiką, praėjusį nuo transplantacijos, yra skiriami 3 periodai [1]:

- pirmasis (greitasis) pasireiškia nuo transplantacijos dienos iki neutrofilų atsikūrimo laiko, t. y. maždaug 20–30 dienų. Pagrindiniai rizikos veiksniai išsivystyti infekcinėms komplikacijoms pirmuoju periodu yra gleivinių ir odos pažeidimai, kurie sutrikdo normalų odos bei gleivinių membranų apsauginį barjerą, bei neutropenija su prarasta fagocitine funkcija. Pagrindinės komplikacijos šiuo laikotarpiu yra neutropeninis karščiavimas, diarėja bei židininė pneumonija;
- antrasis (ankstyvasis) – nuo 30 iki 100 dienų. Šiuo periodu didžiausi rizikos veiksniai išsivystyti infekcinėms komplikacijoms yra ūmi šeimininko prieš transplantantą liga ir jos gydymas, likęs gleivinių ir odos pažeidimas bei pasikartojanti ar esanti neutropenija. Pagrindinės komplikacijos šiuo laikotarpiu yra pneumonija (difuzinė ar židininė), diarėja, encefalitas, hemoraginis cistitas bei hepatitas;
- trečiasis (vėlyvasis) – po 100 dienų. Infekcinių komplikacijų išsivystymo rizika po KKLT išlieka ilgą laiką, dažniausiai būdinga pacientams po alogeninės KKLT. Šiuo laikotarpiu dažniausiai pažeidžiami plaučiai bei įvyksta *Varicella zoster* viruso (VZV) infekcijos reaktyvacija.

Žinant, kokia infekcija dažniausiai gali pasireikšti tam tikru periodu, galima laiku pritaikyti specifines profilaktikos priemones ir apsaugoti nuo infekcijos, o infekcijai pasireiškus – laiku paskirti tinkamą gydymą [2, 3]. Svarbu nepamiršti, kad infekcinės kilmės komplikacijos gali išsivystyti ne tik šiuo laikotarpiu, bet ir kur kas vėliau. Po autologinės KKLT – po 6–12 mėnesių, po alogeninės KKLT – po 12–24 mėnesių, t. y. iki to laiko, kol įvyksta pilnavertis B ir T limfocitų funkcijos atsikūrimas. Padidėjusi infekcijos rizika yra nustatoma tuo laikotarpiu, kai pacientui išsivysčiusi visiška neutropenija (absoliutus neutrofilų skaičius ≤ 100 ląst./mikroL) ir (ar) lim-

focitopenija (absoliutus limfocitų skaičius ≤ 300 ląst./mikroL). Infekcijų rizika sumažėja praėjus ≥ 6 mėnesiams nuo paskutinės T ląsteles slopinančios terapijos dozės arba kai absoliutus limfocitų skaičius yra ≥ 500 ląst./mikroL.

Hepatito B viruso (HBV) infekcijos reaktyvacija yra viena galimų komplikacijų pacientams, kurie yra lėtinės HBV infekcijos nešiotojai ir yra gydomi citotoksine ar imunosupresine terapija [4]. HBV infekcijos reaktyvacija dažniausiai išsivysto po 30–100 dienų po KKLT. HBV reaktyvacija gali pasireikšti ne tik tiems pacientams, kurie iki KKLT buvo hepatito B paviršiaus antigeno (HBsAg) nešiotojai, bet ir tiems asmenims, kuriems HBsAg buvo neaptinkamas. Gilios imunosupresijos fone gali įvykti HBV reaktyvacija tuomet, kai iki KKLT pacientas buvo pasveikęs po buvusio kontakto su HBV, t. y. turėjo įgyto imuniteto požymius: HBsAg (–), anti-HBs (+) ir anti-HBc (+). Tuomet reaktyvacija pasireiškia dėl atgalinės serokonversijos, kai išnyksta anti-HBs ir vėl tampa aptinkamas HBsAg. Medicininėje literatūroje aprašytame tyrime [5], atliktame Korėjoje, 7 pacientams iš 129 (6 proc.) po autologinės KKLT įvyko serokonversija iš HBsAg (–) į HBsAg (+), o 5 pacientams (4 proc.) pasireiškė aktyvaus hepatito požymiai. Todėl pacientams, kuriems iki KKLT aptinkami buvusio sąlyčio su HBV infekcija požymiai (HBsAg (–), anti-HBcor (+), anti-HBs (+)), po KKLT turi būti pritaikomos specifinės profilaktikos priemonės (skiepijimas hepatito B vakcina), periodinis stebėjimas dėl serologinių (HBsAg) ir virusologinių (HBV-DNR) HBV infekcijos žymenų. Gali būti profilaktiškai skiriami antivirusiniai vaistai (lamivudinas), o pasireiškus HBV reaktyvacijos požymiams turi būti nedelsiant paskiriamas antivirusinis lėtinio hepatito B (LHB) gydymas entekaviru arba tenofoviru.

Tyrimo tikslas. Klinikinio atvejo pagrindu aprašyti hepatito B viruso infekcijos reaktyvacijos požymius po KKLT ir, remiantis literatūros šaltiniais, įvertinti tokios reaktyvacijos riziką, nurodyti profilaktines priemones bei veiksmus, padedančius išvengti tokios rizikos.

Klinikinis atvejis

61 metų vyrui 2015 metais buvo diagnozuota ūminė mieloblastinė leukemija. 1987 metais, būdamas 30 metų, pacientas persirgo gelta, tikėtina, kad tuomet sirgo ūminiu hepatitu B. Tiriant šeimos narius išaiškinta, kad paciento žmonai nustatyti buvusio HBV infekcijos žymenys (HBsAg – neigiamas (HBsAg (–)), anti-HBcor – teigiamas (anti-HBcor (+)), anti-HBs – teigiamas (anti-HBs (+)), o sūnui, gimusiam 1986 metais, aptikti lėtinės HBV infekcijos (HBV nešiojimo) požymiai. Paciento dukra (gimusi 1993 metais) dėl HBV infekcijos netirta, tačiau ji buvo paskiepyta hepatito B vakcina. Iki transplantacijos, prieš skiriant vėžio chemoterapinį gydymą, pacientui taip pat aptikti buvusio sąlyčio su HBV infekcija žymenys, tačiau aktyvios HBV infekcijos požymių nebuvo: HBsAg (–), anti-HBcor (+), anti-HBs (+).

Nuo 2011 metų pacientui diagnozuota pirminė arterinė hipertenzija (PAH) ir 2 tipo cukrinis diabetas (CD), tačiau medikamentinis gydymas neskirtas. Iki 1982 metų buvęs kraujo donoru, per pastaruosius keletą metų buvo patyręs kraujo

1 lentelė. Paciento tyrimų rezultatai

	Norma	2017-01-05	2018-09-10	2018-09-21	2018-12-12	2019-02-11
ALT (U/L)	≤40	44	212 ↑	242,7 ↑	25	49↑
AST (U/L)	≤40	31	93 ↑	111,19 ↑	34	42↑
GGT (U/L)	≤36	118 ↑	141 ↑	162,96 ↑	137 ↑	128↑
ŠF (U/L)	40–150	176 ↑	259 ↑		144	123
EBV DNR (kop./ml)	Neaptiktas	Neaptiktas	2685	113	Neaptiktas	Neaptiktas
CRB (mg/l)	≤5		23,8 ↑	142,88 ↑		
HBV DNR (TV/ml)	Neaptiktas	Neaptiktas	10 700 000	27 200	3 870	2 538
HBsAg*	Neaptiktas	Neaptiktas	Aptiktas	Aptiktas		
HBeAg	Neaptiktas	Neaptiktas	Aptiktas	Aptiktas		

* Iki KKLt pacientui buvo aptikti HBsAg (–), anti-HBcor (+), anti-HBs (+).

perpylimų. Praeityje piktnaudžiavo alkoholiu, pastaruosius 6 metus alkoholio visiškai nevarėjo ir nerūko. Nesitaturavo, švirkščiamųjų narkotikų nevarėjo. Operacijų neturėjo.

2016-04-04 pacientui dėl onkologinės kraujo ligos atlikta alogeninė KKLt, paskirtas imunosupresinis gydymas. Po transplantacijos specifinės imunoprofilaktikos priemonės nebuvo pritaikytos: apie profilaktinio skiepavimo kalendorių po KKLt pacientas nežinojo, hematologas ar šeimos gydytojas skiepytis paciento nenusiuntė. Pacientas nuolat stebėtas hematologų, tačiau tyrimuose kepenų uždegimo požymių nebuvo. 2017-01-05 pacientui atliktame tyrime molekulinis aktyvios HBV infekcijos žymenų neaptikta: HBV DNR (–). Po 9 mėnesių po KKLt pacientui išsivystė transplantanto prieš šeiminingą ligą (TPŠL), gydytas onkohematologijos skyriuje, skirtos didelės imunosupresinių vaistų dozės. Tik 2018 metų vasarą pacientas pirmą kartą paskiepytas nuo pneumokokinės infekcijos konjuguota pneumokokine vakcina *Prevenar 13*. 2018-08-08, praėjus mėnesiui po vakcinacijos, kepenų uždegimo požymių neaptikta.

Po daugiau nei 2 metų po transplantacijos (2018-09-10) pacientas suviduriavo gelsvomis skystomis išmatomis, pajuto silpnumą ir padidėjusį prakaitavimą. Dėl karščiavimo ir viduriavimo pacientas tirtas ir gydytas infekcinių ligų stacionare. Kraujyje aptiktas Epstein–Barr viruso (EBV) DNR. Kraujo pasėlyje bakterijų neišaugo. Išmatų pasėlyje išaugo *Salmonella enteritidis*, patvirtinta žarnyno salmoneliozė, skirtas antibakterinis gydymas ceftriaksonu, tazocinu, azitromicinu. Atliktas širdies ultragarsinis tyrimas, tačiau infekcinis endokarditas nenustatytas. Taip pat atlikta pilvo kompiuterinė tomografija, tačiau patologinių pokyčių nebuvo aptikta. Po gydymo paciento būklė pagerėjo, jis nebekarščio, neviduriavo, pagerėjo bendra savijauta. Pakartotiniame išmatų pasėlyje bakterijų neišaugo; šlapimo tyrime pakitimų nenustatyta. EBV DNR koncentracija kraujo serume dinamiškoje gerokai sumažėjo. Tuomet pacientui pirmą kartą aptikti hepatito B viruso infekcijos reaktyvacijos, didelės viremijos ir aktyvaus hepatito požymiai: ALT – 242,7 U/L, AST – 111,19 U/L, GGT – 162,96 U/L, CRB – 142,88 mg/l, b. bilirub. – 19,4 mkmol/l, AFP – 1,2 kU/L, Hb – 161 g/l, leukoc. – 9,06x10⁹/l, tromb. – 127x10⁹/l, ŽIV (–), anti-HAV IgM (–), anti-HCV (–), HBsAg (+), HBeAg (+), anti-HBcor (+), anti-HBs (–), HBV DNR – 10 700 000 TV/ml. 2018-09-19 atlikta kepenų elastografija (*Fibroscan*): 8,5 kPa (fibrozė atitiko F-III pagal METAVIR klasifikaciją). Įtariant

HBV infekcijos reaktyvaciją, 2018-09-20 atlikta diagnostinė punkcinė kepenų biopsija ir histologiniais tyrimais patvirtintas lėtinis aktyvus hepatitas B ir ryški kepenų fibrozė: histologinio aktyvumo indeksas (HAI) – 7, fibrozė – III (pagal METAVIR klasifikaciją). Patvirtinta klinikinė diagnozė: lėtinis aktyvus B hepatitas su III laipsnio fibroze.

Dėl labai didelės viremijos ir aktyvaus lėtinio B hepatito 2018-09-21 pacientui paskirtas antivirusinis LHB gydymas entekaviru po 0,5 mg 1 k./d. Antivirusinis LHB gydymas entekaviru tęsiamas iki šiol. Ilgalaikio gydymo metu pasiekta virusologinė LHB remisija: HBV DNR koncentracija palaipsniui mažėja (HBV DNR – 27 200 TV/ml (2018-11) – 3 870 TV/ml (2018-12) – 2 538 TV/ml (2019-01)), o kepenų uždegimo požymiai išblėso (ALT – 42 U/L, AST – 48 U/L, GGT – 128 U/L, b. bilirub. – 7,9 mkmol/l (2019-02)). 2019-03-19 atlikta kepenų elastografija (*Fibroscan*): 5,7 kPa (atitinka F-I pagal METAVIR klasifikaciją). Paciento tyrimų rezultatai nurodyti pirmoje 1 lentelėje.

Aptarimas

Remiantis skirtingais literatūros šaltiniais, HBV infekcijos reaktyvacijos dažnis po KKLt svyruoja tarp 2,6 ir 86 proc. [4, 6–8]. Laikotarpis, per kurį dažniausiai pasireiškia HBV infekcijos reaktyvacija, yra nuo 10 iki 48 mėnesių, tačiau dažniausiai įvyksta po 19 mėnesių po transplantacijos. HBV infekcijos reaktyvacija įvyksta dėl imunosupresinės terapijos, kuri yra būtina pacientams po KKLt, apsaugant juos nuo galimo transplantato atmetimo. Panagrinėjus aprašytą klinikinį atvejį matoma, kad šiuo atveju reaktyvacijos mechanizmą paskatino keletas veiksnių: ūminė mieloblastinė leukemija (ŪML), jai gydyti atlikta KKLt ir imunosupresinis gydymas po KKLt.

ŪML – tai heterogeninė liga, susijusi su leukocitų morfoliginiais pokyčiais ir chromosomų aberacijomis. Tokiems pacientams dėl nepageidaujamo medikamentų poveikio, septinių komplikacijų dažnai stebimi kepenų rodiklių pokyčiai. Viena kepenų funkcijos pažeidimo priežasčių gali būti HBV infekcijos reaktyvacija [8]. Tyrimo duomenimis, iš 490 HBV infekcijos nešiotųjų, sirgusių ŪML, HBV infekcijos reaktyvacijos pasireiškimo dažnis ir su HBV infekcija susijusio hepatito pasireiškimo dažnis buvo atitinkamai 9,5 proc. ir 8,3 proc. [7]. Panaši HBV infekcijos reaktyvacijos ir ūminio hepatito pasireiškimo rizika nustatyta ir pacientams, sergantiems limfoma [7, 8].

Laiko intervalai, per kuriuos dažniausiai pasireiškia skirtingos infekcinės komplikacijos po KKLK, yra:

1. Ankstyvas periodas – nuo transplantacijos dienos iki 30 dienų po transplantacijos.
2. Vidutinis – iki 100 dienų po transplantacijos.
3. Vėlyvas – praėjus 100 dienų po transplantacijos.

Pacientams po alogeninės KKLK infekcija gali pasireikšti bet kurio etapo metu, o po autologinės KKLK – ankstyvoje ir vidutinėje fazėse [9].

HBV infekcijos reaktyvacija gali įvykti:

1. Pacientams, HBsAg (+) nešiotojams, kuriems po KKLK ar parenchiminių organų persodinimo skiriama imunosupresinė terapija. Skiriant standartinę imunosupresiją, HBsAg (+) pacientams po KKLK reaktyvacija įvyksta apie 70 proc. atvejų, skiriant imunosupresinį gydymą po parenchiminių organų persodinimo – iki 68 proc. atvejų [4].
2. Pacientams, kuriems aptikti buvusio kontakto su HBV infekcija žymenys (HBsAg (–), anti-HBc (+), HBV DNA (–)), HBV infekcijos reaktyvacijos rizika skiriant imunosupresinį gydymą siekia nuo 3 iki 9 proc. [4].

HBV infekcijos reaktyvacija siejama su žemiau nurodytais rizikos veiksniais:

1. Ar aptinkamas HBsAg (+). Jei iki imunosupresinio gydymo pradžios HBsAg (+) buvo aptinkamas, tuomet HBV infekcijos reaktyvacijos rizika yra nuo 5 iki 8 kartų didesnė, palyginti su tais pacientais, kuriems iki gydymo HBsAg buvo neaptinkamas [10]. Pacientams, kuriems iki gydymo HBsAg nebuvo aptinkamas, didžiausia HBV infekcijos recidyvo rizika yra tuomet, kai skiriama biologinė terapija rituksimabu (anti-CD20 monokloniniais antikūnais) ir po KKLK [4]. Kitų šaltinių duomenimis, HBsAg (–) pacientams HBV infekcijos reaktyvacijos rizika taip pat padidėja gydant imunoterapija, kai skiriami B ląsteles slopinantys vaistai [10].
2. Koks aptinkamas anti-HBs titras. Jei pacientams po buvusio kontakto su HBV yra susidarę anti-HBs antikūnai, kurie atlieka apsauginio imuniteto vaidmenį, tuomet tokiam ligoniui yra mažesnė HBV infekcijos reaktyvacijos rizika, palyginti su pacientais, kuriems anti-HBs neaptikta, o aptinkamas tik anti-HBcor (+). Aprašytas tyrimas, kuriame tirti 150 pacientų, persirgusių HBV infekcija, gydytų rituksimabu. HBV infekcijos reaktyvacija buvo nustatyta 9 iš 116 (8 proc.) pacientų, kuriems iki gydymo buvo aptinkami anti-HBs (+), ir 8 iš 35 pacientų (23 proc.), kuriems iki gydymo anti-HBs neaptikta [4]. Jei pacientams, kuriems aptinkami buvusio kontakto su HBV žymenys (HBsAg (–)/anti-HBcor (+)), imunosupresinio gydymo pradžioje yra aptinkama labai maža anti-HBs antikūnų koncentracija ar jų visai neaptinkama – HBV infekcijos reaktyvacijos rizika, tęsiant imunosupresinį gydymą, yra didesnė [10]. Tame pačiame šaltinyje nurodoma, kad HBV infekcijos reaktyvacijos dažnis pacientams, turintiems buvusio kontakto su HBV infekcija žymenys (HBsAg (–)/anti-HBcor (+)) svyruoja nuo 8,9 iki 41,5 proc.
3. Kokia HBV DNR koncentracija TV/ml aptinkama pacientų kraujo serume. Pacientai, kuriems prieš imunosupresinę

terapiją pirmą kartą nustatoma didelė viremija arba HBV DNR koncentracija labai padidėja, turi didelę HBV infekcijos reaktyvacijos riziką, palyginti su pacientais, kuriems HBV DNR neaptinkama arba koncentracija TV/ml yra labai maža [10, 11].

Literatūros šaltiniuose galima rasti duomenų apie papildomus HBV infekcijos reaktyvacijos rizikos veiksnius skiriant imunosupresinę terapiją, tokius kaip CD ir lytis. Pacientai, kurie yra HBsAg nešiotojai ir serga CD, turi didesnę HBV infekcijos reaktyvacijos riziką, ji siejama su imunosupresine būkle ir didesne viruso replikacija organizme [8]. Vyrams HBV infekcijos recidyvo rizika yra didesnė negu moterims, tačiau lytis nėra statistiškai reikšmingas rizikos veiksnys [4].

Atsižvelgiant į minėtus rizikos veiksnius bei skiriamą gydymą, galima išskirti pacientų rizikos grupes [4]:

Labai didelės rizikos – pacientai, kuriems yra labai didelė reaktyvacijos rizika (>20 proc.), kai pacientai yra HBsAg (+) ir jie gydomi anti-CD20 terapija (pvz., rituksimabu, ofatumumabu, obinutuzumabu) arba kuriems atlikta KKLK.

- didelės rizikos pacientai, kuriems reaktyvacijos rizika yra 11–20 proc., kai jie yra HBsAg (+) ir yra gydomi didelėmis gliukokortikosteroidų (GK) dozėmis (pvz. ≥ 20 mg/d. mažiausiai 4 savaites) arba gydomi anti-CD52 terapija (pvz., alemtuzumabu);
- vidutinės rizikos pacientai, kuriems reaktyvacijos rizika yra 1–10 proc., kai gydomi citotoksine chemoterapija be GK; anti-TNF terapija; arba terapija prieš transplantanto atmetimą (po parenchiminių organų transplantacijos). Pacientai, kuriems aptinkami HBsAg (–) ir anti-HBcor (+) yra vidutinės rizikos tuomet, kai gydomi anti-CD20 terapija arba jiems atlikta KKLK;
- mažos rizikos HBsAg (+) pacientams, kurie gydomi metotrekstu arba azatioprinu, reaktyvacijos rizika yra <1 proc. Jei pacientams aptinkami HBsAg (–) ir anti-HBcor (+), rizika yra maža, jeigu jie gydomi didelėmis GK dozėmis (pvz., ≥ 20 mg/d.) arba anti-CD52 terapija (pvz., alemtuzumabu);
- labai mažos rizikos pacientai, kuriems aptinkami HBsAg (–) ir anti-HBcor (+) ir kurie gydomi citotoksine chemoterapija be GK, anti-TNF terapija, metotreksatu arba azatioprinu.

HBV infekcijos reaktyvacija diagnozuojama remiantis žemiau nurodytais kriterijais [2, 4, 12]:

1. Kraujyje aptinkama HBV DNR koncentracija, kai iki imunosupresinio gydymo viremijos kraujyje nebuvo aptikta.
2. HBV DNR koncentracijos kraujyje padidėjimas $\geq 2 \log_{10}$ TV/ml.
3. HBV replikacijos žymenų aptikimas (HBsAg (+)), HBV DNR koncentracijos padidėjimas $\geq 2 \log_{10}$ TV/ml nuo pradinio lygio, kai HBV DNR koncentracija padidėja ≥ 100 TV/ml.
4. Serokonversija: HBsAg (–) į HBsAg (+) (kai iki gydymo buvo aptinkamas HBsAg (–)/anti-HBcor (+)).

Imunosupresinio gydymo fone pacientams, kuriems iki gydymo buvo aptinkami anti-HBs (+)/anti-HBcor (+), gali pasireikšti serokonversija iš anti-HBs (+) į HBsAg (+)

[8]. Remiantis tyrimu, atliktu Korėjoje, 7 iš 129 pacientų (6 proc.), kuriems iki gydymo buvo HBsAg (–) ir kuriems buvo atlikta autologinė KKL, įvyko serokonversija ir buvo aptiktas HBsAg (+), o 5 pacientams (4 proc.) pasireiškė ūminio hepatito požymiai [5].

Reaktyvacija gali pasireikšti trimis etapais [10]:

- Pirmojo etapo metu HBsAg (+) pacientams padidėja HBV DNR koncentracija arba įvyksta serokonversija iš HBsAg (–) į HBsAg (+) arba HBV DNR koncentracija tampa aptinkama pacientams, kuriems anksčiau HBV DNR buvo neaptinkama. Šios etapo metu klinikinių ligos simptomų dažniausiai nebūna, kepenų fermentų aktyvumas nepadidėja.
- Antrojo etapo metu toliau didėja HBV DNR koncentracija, pradeda didėti ALT aktyvumas su ar be hepatito simptomatikos. Šie pokyčiai gali atsirasti tarp chemoterapijos kursų arba ją nutraukus.
- Trečiojo etapo metu paūmėjimas praeina savaime arba skiriant antivirusinį LHB gydymą.

HBV infekcijos reaktyvacija gali būti besimptomė. Kitu atveju HBV infekcijos reaktyvacija gali sukelti kepenų ligos paūmėjimo požymius, gali padidėti aminotransferazių aktyvumas, atsirasti kepenų uždegimo klinikinių požymių. Retais atvejais HBV infekcijos recidyvas gali būti mirtinas.

Literatūros šaltiniuose nurodomos ištyrimo prieš imunosupresinį gydymą gairės skiriasi. Vienuose šaltiniuose rekomenduojama visiems pacientams prieš chemoterapiją tirti HBV DNR koncentraciją [4]. Tokias pačias gaires pateikia ir Europos kepenų ligų tyrimų asociacija bei Azijos ir Ramiojo Vandenyno regiono kepenų ligų tyrimų asociacija (angl. *The European Association for the Study of the Liver, Asian-Pacific Association for the Study of the Liver*) – rekomenduoja HBV DNR tirti visiems pacientams (rutiniškai) prieš skiriant imunosupresinį gydymą. Amerikos kepenų ligų tyrimų asociacija, Amerikos gastroenterologų asociacija bei Amerikos klinikinės onkologijos draugija (angl. *American Association for the Study of Liver Diseases, American Gastroenterological Association and American Society of Clinical Oncology*) rekomenduoja stebėti tik tuos pacientus, kuriems atlikta KKL, arba tuos, kuriems skiriama biologinė terapija rituksimabu [10, 13].

Remiantis kitais šaltiniais, jeigu pacientui aptinkami anti-HBcor (+) ir anti-HBs (+), kas mėnesį turi būti kontroliuojamas ALT aktyvumas serume. Jam padidėjus, reikia atlikti HBV DNR tyrimą. Taip pat rekomenduojama kas 3 mėnesius tirti anti-HBs koncentraciją. Jeigu anti-HBs titras mažėja – rekomenduojama skubiai atlikti HBV DNR koncentracijos nustatymą [14, 15].

Remiantis literatūros duomenimis, specifinis antivirusinis LHB gydymas yra rekomenduojamas visiems pacientams, kuriems patvirtinama HBV infekcijos reaktyvacija [4, 8, 10]. Jeigu pacientui nepasireiškia klinikiniai reaktyvacijos požymiai, gydymas skiriamas siekiant perspėti aktyvaus hepatito požymių išsivystymą. Sunkus kepenų pažeidimas HBV infekcijos reaktyvacijos atveju pasireiškia 25–50 proc. pacientų. Dažniausiai tai būna onkohematologinėmis ligomis sergantys, gydomi rituksimabu ligoniai. Svarbu yra tai, kad

antivirusinis LHB gydymas, pradėtas kartu ar prieš imunosupresinį gydymą, gali reikšmingai sumažinti HBV infekcijos reaktyvacijos riziką.

Atlikus 16 tyrimų metaanalizę, 774 HBsAg (+) pacientai, kuriems buvo diagnozuoti įvairių organų navikai, chemoterapijos metu gavo antivirusinį LHB gydymą profilaktiškai, tokiu būdu sumažindami HBV infekcijos reaktyvacijos riziką 90 proc. Profilaktinis gydymas antivirusine terapija taip pat sumažino su HBV infekcijos paūmėjimu susijusio hepatito riziką. Tačiau ūminio kepenų nepakankamumo ar mirties atvejų skaičius reikšmingai nesumažėjo [4].

Remiantis Amerikos klinikinės onkologijos draugijos gairėmis, pacientai, kurie priklauso mažos arba labai mažos rizikos grupei, turėtų būti stebimi, antivirusinio gydymo skirti profilaktiškai iki imunosupresinio gydymo pradžios nerekomenduojama. Rekomenduojama stebėti minėtų pacientų HBV DNR koncentraciją. Jeigu HBV DNR buvo aptikta iš pat pradžių – stebėjimas kas mėnesį; tiems, kuriems nebuvo aptikta HBV DNR – kas 3 mėnesius. Tačiau jeigu pacientas priklauso vidutinės, didelės arba labai didelės rizikos grupei, antivirusinis HBV infekcijos gydymas turėtų būti paskirtas profilaktiškai prieš arba kartu su imunosupresine terapija, nelaukiant reaktyvacijos požymių [4]. Pacientų stebėjimo ir ištyrimo gairės pateiktos schemoje (1 pav.) [16].

Prevencinio antivirusinio LHB gydymo trukmė:

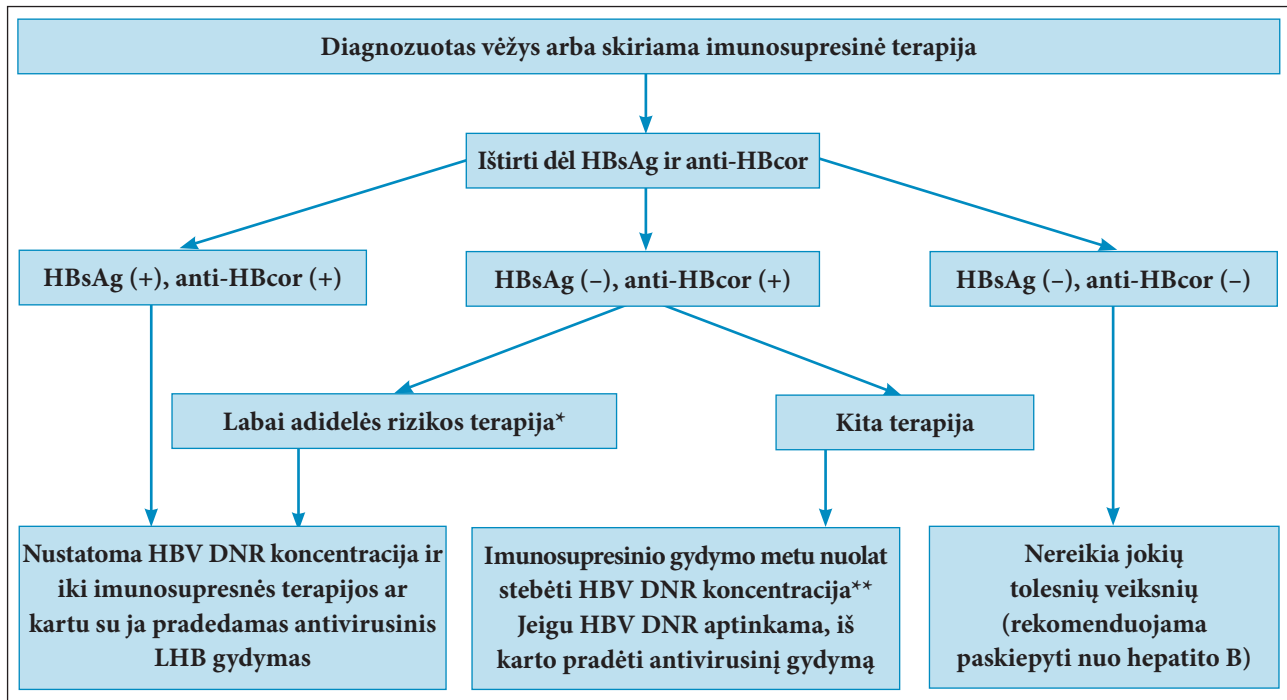
1. Gydymas nutraukiamas praėjus mažiausiai 6 mėnesiams po imunosupresinio gydymo pabaigos (išskyrus gydymą anti-CD20 monokloniniais antikūnais).
2. Gydymas nutraukiamas praėjus mažiausiai 12 mėnesių po imunosupresinio gydymo anti-CD20 monokloniniais antikūnais pabaigos. Gydymas antivirusiniais vaistais šiuo atveju nutraukiamas vėliau, kadangi tokių pacientų B limfocitų funkcija atsikuria per ilgesnį laikotarpį.

Pacientams, kuriems yra atlikta KKL arba kitų organų transplantacija, antivirusinė terapija turi būti skiriama ilgesnį laikotarpį (angl. *long-term*), nes jie ilgą laiką vartoja imunosupresinius vaistus. Antivirusinio gydymo trukmė taip pat priklauso nuo pradinės HBV DNR koncentracijos kraujyje ir nuo kepenų fibrozės / cirozės laipsnio. Ankstesni tyrimai parodė, kad didelė HBV DNR koncentracija ($\geq 4 \log_{10}$ kop./mL) prieš chemoterapiją buvo svarbiausias HBV infekcijos reaktyvacijos veiksnys nutraukus antivirusinę terapiją [10]. Todėl kepenų funkcijos rodiklius būtina stebėti pirmuosius metus po antivirusinio gydymo nutraukimo [8].

Pirmojo pasirinkimo antivirusiniai vaistai, skirti lėtinei HBV infekcijai gydyti, yra tenofoviras ir entekaviras. Lamivudinas dėl mažo HBV atsparumo slenksčio šiuo metu yra priskirtas rezervinių vaistų grupei. Buvo pastebėta, kad vartojant lamivudiną ilgiau negu 6 mėnesius dėl vaisto sukeltų viruso YMDD mutacijų išsivysto HBV atsparumas [4, 8, 10]. Lamivudinas galėtų būti skiriamas tik tuo atveju, kai pirmojo pasirinkimo medikamentai yra neprieinami. Interferono preparatai šiuo atveju visai neturėtų būti skiriami [4].

Aprašytas klinikinis atvejis, kai 47 metų moteriai, sergančiai ŪML, buvo atlikta alogeninė KKL (iš HLA identiško dvynio). Tyrimuose prieš transplantaciją buvo aptikti

1 pav. HBV infekcijos reaktyvacijos diagnostikos ir gydymo algoritmas pacientams, gydomiems imunosupresine terapija



*Labai didelės rizikos terapija – gydymas anti-CD20 bei KKL.

**Stebėjimo laikas yra nuo 1 iki 3 mėnesių.

buvusio kontakto su HBV žymenys: HBsAg (-), anti-HBcor (+), anti-HBs (+). Po 16 mėnesių po transplantacijos pasireiškė HBV infekcijos reaktyvacijos požymiai kartu su nefroziniu sindromu (mezangijaus proliferacinis glomerulonefritas). Kartu su imunosupresiniu gydymu paskyrus entekavirą, sumažėjo HBV replikacijos požymiai, išnyko proteinurija, stabilizavosi inkstų funkcija [11].

Imunosupresinio gydymo metu aptikus HBV infekcijos reaktyvacijos požymius, būtina skirti antivirusinį LHB gydymą. Tačiau HBV infekcijos reaktyvacijos galima išvengti skiriant antivirusinį gydymą profilaktiškai. Yra 2 gydymo variantai, padedantys išvengti infekcijos reaktyvacijos:

1. Prevencinė terapija – kai pastoviai yra stebima ir kontroliuojama HBV DNR koncentracija ir, vos tik aptikus atsiradusią viremiją arba didėjančią HBV DNR koncentraciją, skiriamas antivirusinis HBV infekcijos gydymas.
2. Profilaktinė terapija (ypač tinka ligoniams, kurie gydomi didelėmis rituksimabo dozėmis) – kai antivirusinis HBV infekcijos gydymas skiriamas iš karto, kartu su imunosupresiniu gydymu. Tuomet nereikia nuolat stebėti HBV DNR koncentracijos pokyčių, bet gydymas apsaugo nuo HBV infekcijos reaktyvacijos. Taip pat svarbu paminėti, kad esant labai didelei HBV DNR koncentracijai antivirusinio gydymo efektyvumas gali būti nepakankamas, ir atvirkščiai – esant mažai viremijai, vaistai puikiai apsaugos nuo reaktyvacijos [10].

Infekcijų (ir HBV) prevencija po KKL apima 3 profilaktikos rūšis:

1. Pirminė – antimikrobinė terapija pacientams, kuriems yra padidėjusi infekcijos rizika.
2. Antrinė – profilaktinis antimikrobinių preparatų skyrimas, stengiantis išvengti infekcijos suaktyvėjimo ar pasikartojimo.

3. Išankstinė terapija – kai, remiantis atrankiniu tyrimu (pvz., polimerazės grandininė reakcija (PGR)), anksti nustatoma infekcija ir paskiriamas antimikrobinis gydymas, padedantis išvengti progresavimo į invazinę ligą [14].

Aptarta HBV infekcijos reaktyvacijos prevencija, skiriant antivirusinius medikamentus. Tačiau labai svarbu apžvelgti ir vakcinacijos reikšmę prieš ir po KKL.

Remiantis Amerikos infekcinių ligų draugijos (angl. *Infectious Diseases Society of America*) 2013 metų gairėmis [2], recipientai prieš KKL turi būti paskiepyti pagal skiepių kalendorių, atsižvelgiant į imunosupresijos laipsnį, paciento amžių, ankstesnę skiepimo istoriją (anamnezę). Jeigu pacientai dar nėra imunosupresuoti ir jei iki gydymo pradžios lieka ≥ 4 savaitės, galima įskiepyti gyvasias vakcinas, likus ≥ 2 savaitėms iki imunosupresinio gydymo pradžios, galima įskiepyti negyvasias (inaktyvintas) vakcinas.

Po KKL pacientai paprastai praranda imunitetą patogenams, prieš kuriuos jie buvo imunizuoti, o tai labai padidina jų sergamumo ir mirtinumą riziką [14, 17, 18]. Šiuo laikotarpiu tiek autologiniams, tiek alogeniniams KKL recipientams yra didelis pavojus užsikrėsti įvairiomis infekcijomis, nes abiejų tipų KKL recipientai turi gilų humoralinį ir ląstelinį imunodeficitą. Svarbi užduotis yra išlaikyti imunitetą šiuo sunkiu imunosupresijos laikotarpiu, kai recipientas nėra tinkamas vakcinacijai [17, 18].

Kai paciento po KKL imuninės sistemos funkcija stabilizuojasi, jis turėtų būti pradedamas skiepyti prieš kelis ligų sukėlėjus, tarp jų ir HBV. Anksčiausias laikas, kada galima įskiepyti pirmąją vakciną po KKL, yra 3 mėnesiai. Skiepijant imunosupresijos būklės asmenį, vakcinų veiksmingumas gali būti per mažas, tačiau imunizacija gali apsaugoti nuo sunkių ar net mirtinų ligos formų.

2 lentelė. Suaugusių KKL recipientų vakcinacijos kalendorius

	6 mėnesiai	7 mėnesiai	8 mėnesiai	10 mėnesių	12 mėnesių	18 mėnesių	24 mėnesiai
Inaktyvinta gripo vakcina	1–2 dozės >3–4 mėnesius po KKLT prieš gripo sezoną. 2 dozės rekomenduojamos, jei vakcinacija atliekama praėjus <6 mėnesiams po KKLT. Vėliau 1 dozė prieš gripo sezoną						
Konjuguota pneumokokinė vakcina (PCV) ¹ ≥3–4 mėnesiai po KKL, 4 dozės	PCV		PCV	PCV		PCV	
Tdap, HIB ir poliomieliito vakcinos ² ≥6 mėnesiai po KKL, 3 dozės	Tdap, HIB ir poliomieliito vakcinos		Tdap, HIB ir poliomieliito vakcinos	Tdap, HIB ir poliomieliito vakcinos			
Konjuguota meningokokinė keturvalentė A, C, Y, W vakcina (Men-A, C, Y, W) ≥6 mėnesiai po KKL, 1 dozė		Men-A, C, Y, W					
Rekombinantinė meningokokinė B vakcina (Men-B) ≥6 mėnesiai po KKL, 2 dozės		Men-B			Men-B		
Rekombinantinė hepatito B vakcina (HBV) ³ ≥6 mėnesiai po KKL, 3 dozės	HBV	HBV			HBV		
Tymų, epideminio parotito, raudonukės vakcina (MMR) ⁴ ≥24 mėnesiai po KKL, 1 dozė							MMR

¹Pneumokokinė polisacharidinė konjuguota 13-valentė vakcina. ²Jeigu yra galimybė, vietoj trijų išvardytų vakcinų skiepyti viena penkiavalente DTap-HiB-IPV (difterijos, stabligės, kokliušo – haemophilus influenzae B – inaktyvinta poliomieliito) vakcina. ³Taip pat rekomenduojama HBsAg- ir anti-HBcor+ recipientams. ⁴Jeigu nevartoja imunosupresantų ir nėra TPŠL.

Minėtose gairėse pateikiamos svarbiausios infekcijos, nuo kurių turėtų būti skiepijami pacientai po KKL:

1. Gripo infekcija.

Inaktyvinta gripo viruso vakcina – turi būti skiriama 1 dozė kasmet ≥6 mėnesių asmenims, pradedant 6 mėnesius po KKL ar pradedant 4 mėnesius po KKL, jeigu yra prasidėjęs gripo protrūkis, nustatytas vietinio visuomenės sveikatos centro.

2. Pneumokokinė infekcija.

Konjuguota polisacharidinė pneumokokinė vakcina – suaugusiems ir vaikams po 3–6 mėnesių po KKL turi būti sušvirkštos 4 vakcinos dozės.

3. *Haemophilus influenzae*.

Konjuguota *Haemophilus influenzae* vakcina – suaugusiems ir vaikams po 6–12 mėnesių po KKL turi būti sušvirkštos 3 vakcinos dozės.

4. Difterija ir stabligė.

Difterijos / stabligės vakcina – po 6 mėnesių po KKL turi būti sušvirkštos 3 vakcinos dozės.

5. Hepatitas B.

Hepatito B vakcina – po 6–12 mėnesių po KKL turi būti sušvirkštos 3 vakcinos dozės. Po vakcinacijos anti-HBs koncentracija turi pasiekti ≥10 mTV/ml. Jeigu ši koncentracija nepasiekta, vakcinacija turi būti tęsiama dar 3 kartus. Serologiniai tyrimai turėtų būti atlikti praėjus ≥1 mėnesiui po trečios vakcinos dozės. Tai yra optimalus laikas, norint įvertinti, ar susidarė povakcininis imunitetas [3].

Žemiau pateikiamas Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų parengtas skiepų kalendorius pacientams po KKL (2 lentelė).

Visos vakcinos, kurios skiepijamos skiriant imunosupresinę terapiją po KKL, yra negyvosios, inaktyvintos. Vienintelė gyvoji tymų, raudonukės, parotito vakcina, nurodyta skiepų kalendoriujė, gali būti įskiepyta tik tuomet, kai pacientui imunosupresinis gydymas yra nutrauktas.

Svarbu žinoti, kad po KKL gali pasireikšti ne tik naujos infekcijos, bet ir lėtinių infekcijų, trumpam atslūgusių, reaktyvacija. Todėl KKL recipientams, kuriems iki transplantacijos buvo aptiktas anti-HBc (+), skiepijimas hepatito B vakcina gali padėti apsaugoti nuo galimos šios infekcijos reaktyvacijos [3]. Tyrimai rodo, kad, paskiepijus pacientą hepatito B vakcina, HBV infekcijos reaktyvacijos ir aktyvaus hepatito rizika lėtiniams HBV infekcijos nešiotojams sumažėja atitinkamai 13 proc. ir 61 proc. [10]. Skiepijimas HBV vakcina yra labai efektyvus, vakcina pasižymi imunogenišku ir veiksmingu indukuojant apsauginių antikūnų gamybą prieš HBV, tačiau yra žinoma, kad anti-HBs titras per dešimtmečius po vakcinacijos palaipsniui mažėja [19, 20]. Todėl imunosupresinė terapija gydomiems pacientams, kuriems sumažėjo ar visai išnyko anti-HBs antikūnų titras, rekomenduojama pasiskiepyti sustiprinamąja hepatito B vakcinos doze [8].

Išvados

1. Kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija – procedūra, po kurios dėl imunosupresinio gydymo išsivysto gili imunosupresijos būklė, todėl recipientams bet kuriuo laikotarpiu po transplantacijos gali pasireikšti įvairių infekcinės kilmės komplikacijų.

2. Jei kamieninių kraujodaros ląstelių recipientas iki transplantacijos buvo hepatito B viruso infekcijos nešiotas ar turėjo buvusio sąlyčio su hepatito B virusu žymenis, po KKLK yra didelė hepatito B viruso infekcijos reaktyvacijos rizika.
3. Hepatito B viruso infekcijos reaktyvacijos rizika didesnė tuomet, kai pacientas turi aktyvios hepatito B viruso infekcijos replikacijos žymenis: HBsAg (+), anti-HBs (-), HBV DNR (+). Tokiems pacientams kartu su imunosupresiniu gydymu rekomenduojama profilaktiškai skirti antivirusinį lėtinio hepatito B gydymą, kad būtų išvengta hepatito B viruso infekcijos reaktyvacijos ir aktyvaus hepatito požymių.
4. Jei iki KKLK aktyvios replikacijos žymenų neaptinkama (HBsAg (-), anti-HBcor (+), anti-HBs (+)), hepatito B viruso infekcijos reaktyvacijos rizika yra mažesnė, tačiau būtinas paciento periodinis stebėjimas, o aptikus kepenų uždegimo požymius (alaninaminotransferazės aktyvumo padidėjimą) ar anti-HBs serokonversiją į HBsAg bei HBV DNR (+), būtina nedelsiant skirti antivirusinį lėtinio hepatito B gydymą entekaviru arba tenofoviru, tęsti paciento stebėjimą bei gydymą 6–12 mėnesių po imunosupresinio gydymo pabaigos.
5. Po KKLK dėl prarasto specifinio imuniteto recipientams būtina pritaikyti specifinės imunoprofilaktikos priemonės, galinčias apsaugoti nuo sunkių vakcinomis kontroliuojamų infekcijų formų. Remiantis tarptautinėmis rekomendacijomis, sudarytas KKLK recipientų skiepavimo kalendorius, kuriame numatytas skiepavimas ir nuo hepatito B infekcijos. Kamieninių kraujodaros ląstelių recipientams, kuriems yra aptiktas anti-HBc (+), vakcinacija hepatito B vakcina taip pat yra labai svarbi, nes padeda išvengti infekcijos reaktyvacijos.

Pasiūlymai

1. Siekiant išvengti HBV infekcijos reaktyvacijos, iki KKLK recipientus būtina ištirti dėl HBV infekcijos žymenų – HBsAg, anti-HBcor ir anti-HBs. Tokiu būdu būtų galima numatyti galimos reaktyvacijos riziką ir pritaikyti profilaktines priemones (stebėjimą, tyrimų kontrolę, skiepimą hepatito B vakcina ir profilaktinį gydymą antivirusiniais vaistais), kurios sumažintų arba padėtų visai išvengti hepatito B viruso infekcijos reaktyvacijos ir jos sukeltų padarinių.
2. Pacientams po KKLK būtina išaiškinti specifinės imunoprofilaktikos svarbą apsaugant nuo vakcinomis kontroliuojamų infekcijų, recipientams turi būti paaiškinama skiepų po KKLK kalendoriaus sudarymo principai, skiepavimo tvarka ir terminai. Gydytojas hematologas arba šeimos gydytojas turi prižiūrėti pacientų skiepavimo eigą, paskatinti pacientus laikytis skiepavimo kalendoriuje nurodytos skiepavimo tvarkos. Šiame procese svarbus šeimos gydytojo vaidmuo. Jis privalėtų žinoti apie vakcinacijos naudą KKLK recipientams, turėti šiai pacientų grupei sudarytą rekomenduojamų skiepų kalendorių bei nuolatos priminti pacientams apie būtinybę laiku pasiskiepyti.
3. Labai svarbus yra ir paties paciento – KKLK recipiento – informuotumas apie organizmo būklę po KKLK. Pacientas turėtų būti informuotas apie padidėjusį organizmo imlumą infekcijoms, skatinamas vengti žalingų įpročių, laikytis sveikos gyvensenos principų, tinkamai vartoti paskirtus vaistus, nepraleisti kontrolinių vizitų pas specialistą ar šeimos gydytoją. Svarbu, kad pacientas žinotų apie skiepų naudą prieš ir po transplantacijos ir pats kreiptųsi tuo metu, kai reikia įskiepyti vakciną. Todėl būtina parengti tinkamą vaizdinę medžiagą pacientų informuotumui didinti.

Straipsnis recenzuotas

LITERATŪRA

1. John R Wingard, MD Overview of infections following hematopoietic cell transplantation 2019.
2. Lorry G. Rubin Myron J. Levin Per Ljungman E. Graham Davies Robin Avery Marcie Tomblyn Athos Boussvaros Shireesha Dhanireddy Lillian Sung Harry Keyserling Insoo Kang 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clinical Infectious Diseases*. 2014; 58 (3):e44–e100.
3. Recommendations of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR®), the National Marrow Donor Program (NMDP), the European Blood and Marrow Transplant Group (EBMT), the American Society of Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), the Canadian Blood and Marrow Transplant Group (CBMTG), the Infectious Disease Society of America (IDSA), the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA), the Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada (AMMI), and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Marcie Tomblyn, Tom Chiller, Hermann Einsele, Ronald Gress, Kent Sepkowitz, Jan Storek, John R Wingard, Jo-Anne H Young, and Michael A Boeckh Guidelines for Preventing Infectious Complications among Hematopoietic Cell Transplant Recipients: A Global Perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15(10): 1143–1238.
4. Olympia E. Anastasiou, Foteini Almpanti, Anke Herrmann, Guido Gerken, Markus Ditschkowski, Sandra Ciesek HBV reactivation in allogeneic stem cell transplant recipients: Risk factors, outcome, and role of hepatitis B virus mutations. *Hepatology communications* 2017; 1(10): 1014–1023.
5. Uhm JE, Kim K, Lim TK, Park BB, Park S, Hong YS, Lee SC, Hwang IG, Koh KC, Lee MH, Ahn JS, Kim WS, Jung CW, Kang WK

Changes in serologic markers of hepatitis B following autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(4):463.

6. Ambrozaitis, A. 2010 Infekcinių ligų vadovas Vilnius: Vaistų žinios.
7. Chien-Yuan Chen, Sheng-Yi Huang, Aristine Cheng, Wen-Chien Chou, Ming Yao, Jih-Luh Tang, Woei Tsay, Wang-Huei Sheng, Hwei-Fang Tien High Risk of Hepatitis B Reactivation among Patients with Acute Myeloid Leukemia. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0126037.
8. Chien-Yuan Chen, Sheng-Yi Huang, Aristine Cheng, Wen-Chien Chou, Ming Yao, Jih-Luh Tang, Woei Tsay, Wang-Huei Sheng, Hwei-Fang Tien High Risk of Hepatitis B Reactivation among Patients with Acute Myeloid Leukemia 2015 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126037>.
9. John R Wingard, MD Prevention of viral infections in hematopoietic cell transplant recipients 2019.
10. Man Fai Law, Rita Ho, Carmen K M Cheung, Lydia H P Tam, Karen Ma, Kent C Y So, Bonaventure Ip, Jacqueline So, Jennifer Lai, Joyce Ng, and Tommy H C Tam Prevention and management of hepatitis B virus reactivation in patients with hematological malignancies treated with anticancer therapy. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(28): 6484–6500.
11. Jing-Wen Zhang, Xiang-Zhong Zhang, Yan-Ling Sun, Bing Long, Xiao-Zhen Wang, Xu-Dong Li Reactivation of resolved hepatitis B virus infection combined with nephrotic syndrome in a patient after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation *BMC Infectious Diseases* 2019 <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3690-3>.
12. Jessica P. Hwang and Anna S.-F. Lok Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11(4): 209–219

Visas literatūros sąrašas redakcijoje