LABORATORINĖ MEDICINA
2024, tomas 26, Nr. 2(98), p. 68–77

Lėtinis hepatitas B ir nėštumas: kokia perinatalinės infekcijos perdavimo rizika? Klinikinių atvejų aprašymas ir literatūros apžvalga

Urtė Marija Eitminavičiūtė, Ligita Jančorienė

[1]*Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*
Vilnius University Faculty of Medicine
[2]*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Klinikinės medicinos instituto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika*
Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenerology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: urte.eitminaviciute@mf.stud.vu.lt

Santrauka

Darbo tikslas. Išanalizuoti lėtinio hepatito B (LHB) eigą ir antivirusinio gydymo skyrimo taktiką vaisingo amžiaus moteriai, įvertinti perinatalinės hepatito B viruso (HBV) infekcijos perdavimo riziką, pasekmes ir profilaktiką.

Darbo metodika. Darbe pristatomi du klinikiniai atvejai: LHB sergančios pacientės daugiau nei 20 metų trukmės stebėjimo ir gydymo duomenys bei LHB gydymas nėštumo metu ir jos sūnaus, vertikaliu keliu užsikrėtusio HBV infekcija, ligos duomenys. Atliktoje literatūros apžvalgoje išanalizuotos pagrindinės HBV infekcijos ir nėštumo sąveikos, nėščiųjų HBV infekcijos gydymo principai, perinatalinės HBV infekcijos rizika, pasekmės ir profilaktika.

Darbo aptarimas. Aprašyta fertilaus amžiaus moters, kuriai LHB diagnozuotas 22 metų amžiaus, ligos eiga, virusologinių tyrimų dinamika ir skirto antivirusinio gydymo rezultatai 2002–2024 m. laikotarpiu. Pacientė gydyta standartiniu interferonu alfa-2b ir lamivudinu, tačiau palaipsniui išsivystė atsparumas lamivudinui. 2008 m. pacientė pastojo. Dėl didelės HBV-DNR koncentracijos, ankstesnio nesėkmingo gydymo lamivudinu ir kitų antivirusinių vaistų neprieinamumo Lietuvoje antivirusinis gydymas nėštumo metu nebuvo skiriamas. Pacientė natūraliais takais pagimdė išnešiotą naujagimį, kuriam per pirmąsias 24 valandas po gimimo buvo įskiepyta hepatito B vakcina ir sušvirkštas specifinis hepatito B imunoglobulinas (HBIG), tačiau vėliau berniukui buvo diagnozuota aktyvi HBV infekcija. 2010 m. pacientė pastojo antrą kartą. Dėl didelės HBV-DNR koncentracijos trečiąjį nėštumo trečdalį paskirtas gydymas lamivudinu. 2011 m. planinės cezario pjūvio operacijos būdu pacientei gimė išnešiotas naujagimis. Naujagimiui per pirmąsias 12 valandų po gimimo buvo įskiepyta hepatito B vakcina ir sušvirkštas specifinis HBIG. Vėlesni tyrimai parodė, kad kūdikiui susiformavo apsauginis imunitetas, o aktyvios HBV infekcijos požymių nebuvo.

Išvados. Tinkamai stebint nėščiąją, galima laiku nustatyti HBV infekcijos aktyvumą ir imtis būtinų priemonių jai valdyti. Antivirusinis gydymas nėštumo metu gali sumažinti HBV kiekį kraujyje, todėl sumažėja perinatalinės infekcijos rizika. Taip pat svarbu užtikrinti, kad per pirmąsias gyvenimo valandas naujagimis gautų tinkamą poekspozicinę imunoprofilaktiką. Tai labai sumažina motinos infekcijos perdavimo naujagimiui riziką. Visi šie veiksniai prisideda prie efektyvaus lėtinės HBV infekcijos valdymo ir perinatalinės infekcijos prevencijos.

Reikšminiai žodžiai: HBV infekcija, nėštumas, perinatalinė infekcija, hepatito B vakcina, hepatito B imunoglobulinas.

ĮVADAS

Lėtinė HBV infekcija yra aktuali visuomenės sveikatos problema. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, 296 milijonai žmonių pasaulyje yra užsikrėtę HBV infekcija, iš jų apie 6 milijonai vaikų, jaunesnių nei 5 metų amžiaus [1, 2]. HBV paviršiaus antigenas (HBsAg) aptinkamas 1–2 % Lietuvos gyventojų [3]. Tikslios statistikos mūsų šalyje nėra, tačiau kai kuriuose šaltiniuose nurodoma, kad nuo 5 iki 10 iš 1000 nėščiųjų yra HBV infekcijos nešiotojos [4].

HBV infekcijos chronizacijos rizika yra didžiausia užsikrėtus iki vienų metų amžiaus, palyginti su šia rizika užsikrėtus vyresniam kaip 5 metų amžiaus ar suaugus [5]. Manoma, kad amžius užsikrėtimo metu ir chronizacijos rizikos santykis yra tiesiogiai susijęs su užkrūčio liaukos brendimu ir savų bei svetimų antigenų atpažinimu [6].

HBV perdavimas iš motinos vaikui lemia apie pusę lėtinių HBV infekcijos atvejų, tad viruso perdavimo prevencija yra pagrindinis žingsnis mažinant pasaulinę lėtinės HBV infekcijos naštą [6].

HBV gali būti perduodamas parenteriniu, lytiniu ir perinataliniu keliu [4]. Dažniausiai vertikalus HBV infekcijos perdavimas iš motinos įvyksta gimdymo metu, retais atvejais nėštumo laikotarpiu ar po gimdymo [7]. Maždaug 25 % naujagimių, užsikrėtusių HBV infekcija perinataliniu keliu, vyresniame amžiuje miršta nuo infekcijos sukeltų komplikacijų –

kepenų cirozės ar kepenų vėžio [8]. Lėtinė HBV infekcija nėštumo metu gali turėti daug įtakos motinos ir vaiko sveikatai, o nėštumas gali paveikti motinos HBV infekcijos eigą [7].

Šiame darbe aprašyti du klinikiniai atvejai: pirmasis – lėtiniu hepatitu B serganti pacientė, kurios ligos eiga stebima nuo 2002 m., o antrasis – pacientės sūnus, užsikrėtęs HBV infekcija vertikaliu keliu.

Darbo tikslas – išanalizuoti vaisingo amžiaus moters LHB eigą ir medikamentinį infekcijos valdymą bei įvertinti perinatalinės HBV infekcijos perdavimo riziką, pasekmes ir profilaktiką.

KLINIKINIAI ATVEJAI

Pirmas klinikinis atvejis

Epidemiologinė anamnezė: 1998 metais pacientei J. D. (gim. 1980 m.) diagnozuota limfogranulomatozė, skirtas chemoterapinis gydymas. Nėra žinoma, ar tuomet buvo atliktas kraujo perpylimas. Pacientė gelta nesirgo, nesitatuiravo, švirkščiamųjų narkotikų nevartojo, jos tėvai ir vyras sveiki. Pacientei taip pat diagnozuotas lėtinis autoimuninis tiroiditas, hipotirozė.

2002 m. J. D. (22 metų amžiaus) pirmą kartą buvo nustatyti aktyvios HBV infekcijos žymenys: HBsAg (+), HBeAg (+), anti-HBc (+), padidėjęs ALT, didelė (>106 kopijų/ml) HBV DNR koncentracija. 2003 m. kepenų biopsija patvirtino lėtinį virusinį hepatitą B su fibroze (HAI-3, F-1 pagal Metavir) ir ryškia HBV replikacija.

Pirmą kartą paskyrus antivirusinį LHB gydymą standartinio interferono alfa-2b monoterapija, pacientei pasireiškė gripą primenančių šalutinių reiškinių, paūmėjo lėtinis tiroiditas. Nors pastebėtas trumpalaikis kepenų fermentų aktyvumo sumažėjimas, normos ribų nepasiekė, neįvyko HBeAg serokonversijos ir išliko didelė viremija (1 lentelė, 1, 2 pav.). Vėliau pacientei paskirtas sudėtinis gydymas interferonu alfa-2b ir lamivudinu, tačiau dėl autoimuninio tiroidito paūmėjimo gydymą interferonu pacientė po mėnesio nutraukė. Monoterapija lamivudinu laikinai nuslopino viruso replikaciją, kepenų fermentai atitiko normos ribas, tačiau po dvejų metų gydymo pasireiškė HBV atsparumo vaistams požymiai: padidėjo ALT, išliko aptinkami HBsAg ir HBeAg, padidėjo viremija (1 lentelė, 1, 2 pav.). Pakartotinai paskirtas gydymas lamivudino ir interferono alfa-2b deriniu. Tačiau gydymo metu šiek tiek padidėjo kepenų fermentų aktyvumas, išliko didelė viremija ir HBV atsparumo lamivudinui požymiai (1 lentelė). Nutraukus neveiksmingą gydymą, pacientė buvo stebima toliau.

2008 m. moteris pastojo. Dėl didelės HBV DNR koncentracijos, ankstesnio nesėkmingo gydymo lamivudinu ir kitų antivirusinių vaistų neprieinamumo Lietuvoje antivirusinis gydymas nėštumo metu nebuvo skiriamas. 2008 m. spalio mėn. pacientė natūraliais takais pagimdė išnešiotą naujagimį. Jam buvo pritaikyta poekspozicinė profilaktika: hepatito B vakcina, specifinis hepatito B imunoglobulinas (HBIG) buvo sušvirkštas per pirmąsias 24 valandas po gimimo, tačiau kai sulaukė 6 mėnesių amžiaus, berniukui buvo diagnozuota aktyvi HBV infekcija. Po gimdymo pacientei išliko lėtinio kepenų uždegimo ir labai aktyvios HBV infekcijos žymenys: padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas, didelė viremija (1, 2 pav.). Kadangi tuo metu Lietuvoje dėl išsivysčiusio HBV atsparumo lamivudinui nebuvo galimybių skirti LHB gydymą kitu antivirusiniu preparatu, moteris buvo tik stebima, antivirusinis gydymas neskiriamas.

2010 m. pacientė pastojo antrą kartą. Dėl didelės HBV perdavimo vaisiui rizikos ir aktyvios viruso replikacijos trečią nėštumo trečdalį paskirtas gydymas lamivudinu, todėl per paskutinius tris nėštumo mėnesius HBV DNR koncentracija sumažėjo (1 pav.). 2011 m. planinės cezario pjūvio operacijos būdu pacientei gimė išnešiotas naujagimis. Naujagimiui per pirmąsias 12 valandų po gimimo buvo įskiepyta hepatito B vakcina ir sušvirkštas specifinis hepatito B imunoglobulinas. Kūdikis toliau skiepytas hepatito B vakcina: antra dozė sušvirkšta po 1 mėn., trečia – po 6 mėn. Vėlesni tyrimai parodė, kad kūdikiui susiformavo apsauginis imunitetas (anti-HBs (+)), o aktyvios HBV infekcijos požymių nebuvo (HBsAg (–) ir anti-HBc (–)).

Nepaisant gydymo lamivudinu, po gimdymo pacientei HBV DNR koncentracija vėl padidėjo (1 pav.). Kadangi HBV buvo atsparus lamivudinui, o tuo metu Lietuvoje dar nebuvo galimybės LHB gydymą, esant atsparumui lamivudinui, keisti į tenofovirą, gydymui tęsti buvo paskirtas entekaviras. Tačiau esant atsparumui lamivudinui yra didelė atsparumo entekavirui išsivystymo tikimybė, todėl toks gydymo keitimas nebuvo tinkamiausias pasirinkimas.

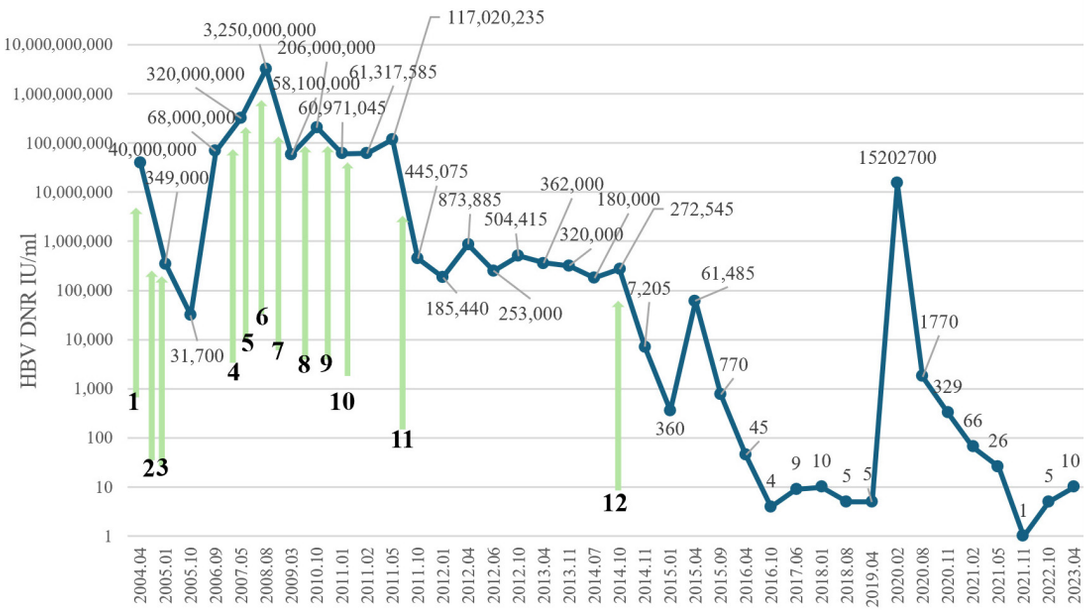
Po beveik trejus metus trukusio gydymo entekaviru HBV DNR koncentracija išliko didelė (1 lentelė, 1 pav.). Dėl įtariamo atsparumo lamivudinui ir entekavirui, atsiradus galimybei skirti tenofovirą, buvo koreguota antivirusinio gydymo taktika ir paskirtas tenofoviro disoproksilio fumaratas.

2015 m. sausio mėn. laikinai nutrūkus vaistų tiekimui ir 2020 m. vasario mėn. tris savaites nevartojant vaistų, HBV DNR koncentracija padidėjo (1 pav.).

1 lentelė. Motinai paskirtas antivirusinis gydymas ir kraujo tyrimų dinamika
Table 1. Mother's antiviral treatment and changes in blood tests during the monitoring period

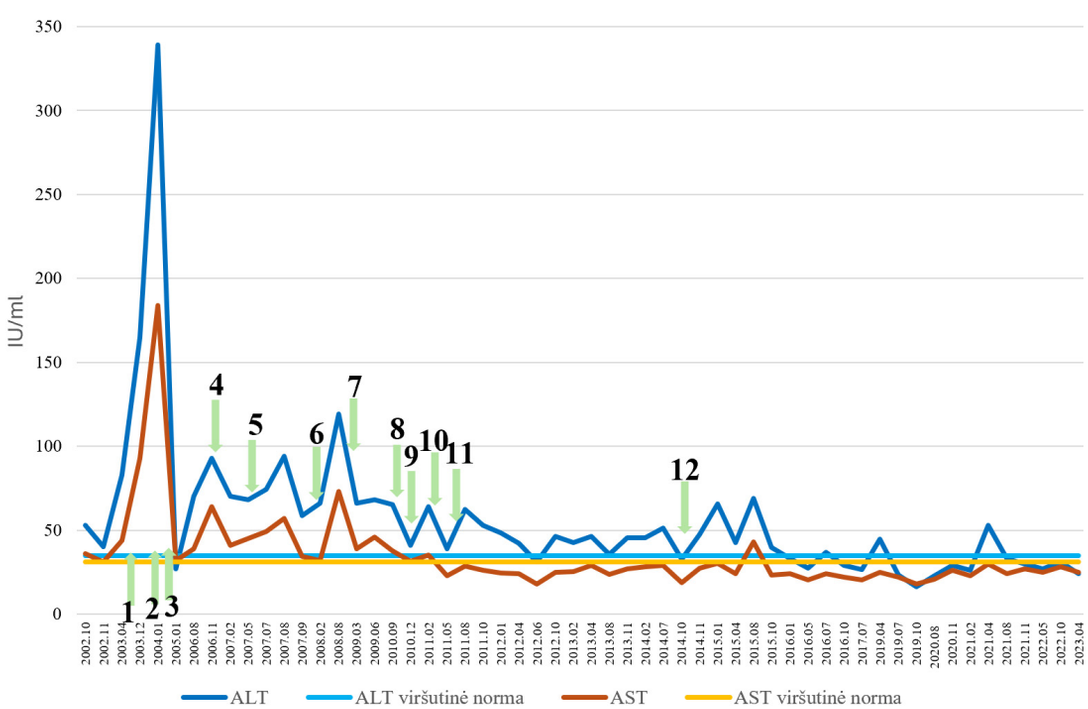
Pradžia	Pabaiga	Gydymas	Tyrimų dinamika
2003-11	2004-06	Interferonas alfa-2b	Kepenų fermentų aktyvumas labai padidėjo, vėliau sumažėjo, normos ribų nepasiekė; išliko didelė viremija
2004-05	2006-06	Gydymas papildytas lamivudinu	Kepenų fermentai normos ribose; viremija sumažėjo, vėliau padidėjo
2006-11	2007-05	Interferonas alfa-2b + lamivudinas	Išliko nežymus biocheminis aktyvumas; didelė viremija
2010-12	2011-07	Lamivudinas (nėštumas)	Viremija sumažėjo
2011-07	2014-10	Entekaviras	Vidutiniškai sumažėjusi viremija
2014-10	iki šiol	Tenofoviro disoproksilis	Kepenų fermentai normos ribose, minimali HBV DNR koncentracija

Šiuo metu pacientė tęsia gydymą tenofoviru. Gydymo metu kepenų fermentų aktyvumas iš pradžių padidėjo, bet vėliau normalizavosi, o viremija labai sumažėjo iki <10 mTV/ml (1, 2 pav.). Viso pacientės stebėjimo laikotarpiu, gydant lamivudinu, entekaviru ir tenofoviru, išliko aptinkami HBsAg ir HBeAg, o anti-HBe ir anti-HBs – nesusidarė.



1 pav. Motinos HBV DNR koncentracijos pokyčiai stebėjimo laikotarpiu
Fig 1. Mother's HBV DNA level change over time

1 – 2003.11 pradėtas gydymas IFN alfa-2b, 2 – 2004.05 pratęstas IFN + pridėtas lamivudinas, 3 – 2004.06 nutrauktas gydymas IFN, 4 – 2006.11 pridėtas gydymas IFN alfa-2b, 5 – 2007.05 visas gydymas nutrauktas, 6 – 2008 m. pirmas nėštumas, 7 – 2008.10 pagimdė berniuką, 8 – 2010 m. antras nėštumas, 9 – 2010.12 paskirtas gydymas lamivudinu 100 mg/d., 10 – 2011 m. pagimdė mergaitę, 11 – 2011.07 gydymas lamivudinu nutrauktas ir paskirtas entekaviras 1 mg/d., 12 – 2014.10 nutrauktas gydymas entekaviru ir pradėtas gydymas tenofoviru 245 mg/d.



2 pav. Motinos kepenų fermentų ALT ir AST aktyvumo pokyčiai stebėjimo laikotarpiu
Fig 2. Changes in mother's liver enzyme activity during the monitoring period

1 – 2003.11 pradėtas gydymas IFN alfa-2b, 2 – 2004.05 pratęstas IFN + pridėtas lamivudinas, 3 – 2004.06 nutrauktas gydymas IFN, 4 – 2006.11 pridėtas gydymas IFN alfa-2b, 5 – 2007.05 visas gydymas nutrauktas, 6 – 2008 m. pirmas nėštumas 7 – 2008.10 pagimdė berniuką, 8 – 2010 m. antras nėštumas, 9 – 2010.12 paskirtas gydymas lamivudinu 100 mg/d., 10 – 2011 m. pagimdė mergaitę, 11 – 2011.07 gydymas lamivudinu nutrauktas ir paskirtas entekaviras 1 mg/d., 12 – 2014.10 nutrauktas gydymas entekaviru ir pradėtas gydymas tenofoviru 245 mg/d.

Antras klinikinis atvejis

Vyriškosios lyties kūdikiui M. D. (gim. 2008 m.), gimusiam pacientei J. D., sergančiai LHB, netrukus po gimimo aptikti HBsAg (+) ir anti-HBc (+). Nepaisant poekspozicinės profilaktikos, 6 mėnesių kūdikiui buvo diagnozuota įgimta HBV infekcija su didele (>108 kopijų/ml) viruso replikacija. HBeAg po gimimo buvo neaptinkamas, tačiau po 6 mėn. aptiktas HBeAg (+) ir išlieka aptinkamas iki šiol.

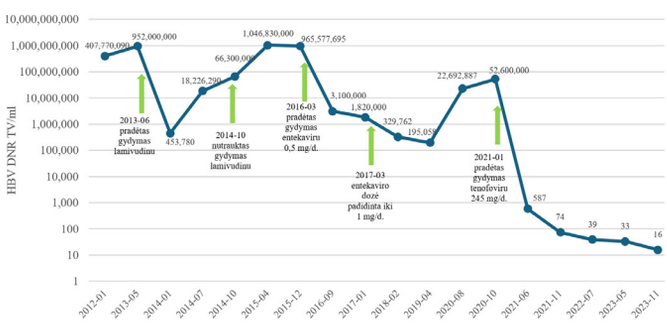
2012 m. atlikus kepenų biopsiją nustatyta HAI-1, fibrozės stadija antra (pagal METAVIR) ar trečia (pagal ISHAK). Antivirusinio gydymo pradžia buvo atidėta, nes nebuvo kepenų uždegimo požymių. Tokiu atveju tikėtina, kad gydymo efektyvumo tikimybė yra maža, o viruso atsparumo vaistams vystymosi rizika didelė.

Tačiau iki 2013 m. vaiko viremija labai išaugo, todėl buvo paskirtas antivirusinis gydymas lamivudinu. Gydymo pradžioje HBV DNR koncentracija mažėjo (2 lentelė, 3 pav.). Tačiau vėliau, tęsiant gydymą lamivudinu, viremija pradėjo didėti, pasireiškė atsparumo lamivudinui požymiai, todėl antivirusinis gydymas buvo nutrauktas (2 lentelė).

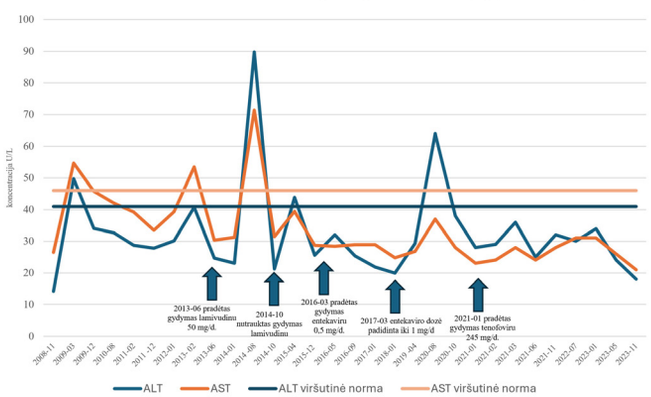
2 lentelė. Motinai paskirtas antivirusinis gydymas ir kraujo tyrimų dinamika
Table 2. Mother's antiviral treatment and changes in blood tests during the monitoring period

Pradžia	Pabaiga	Gydymas	Tyrimų dinamika
2013-06	2014-10	Lamivudinas	Viremija mažėjo, vėliau kartu su kepenų fermentais labai padidėjo
2016-03	2017-03	Entekaviras 0,5 mg/d.	Viremija mažėjo, tačiau vangiai
2017-03	2021-01	Entekaviras 1 mg/d.	Viremija mažėjo, vėliau kartu su kepenų fermentais pradėjo didėti
2021-01	dabar	Tenofoviras	Kepenų fermentai normos ribose, labai sumažėjo viremija
2011-07	2014-10	Entekaviras	Vidutiniškai sumažėjusi viremija
2014-10	iki šiol	Tenofoviro disoproksilis	Kepenų fermentai normos ribose, minimali HBV DNR koncentracija

2016 m. paskirtas gydymas entekaviru, pradžioje viremija sumažėjo, tačiau vėliau tęsiant gydymą viremija mažėjo vangiai, todėl entekaviro dozė buvo padidinta nuo 0,5 mg/d. iki 1,0 mg/d. Toliau gydant entekaviru po 1,0 mg/d., viremija pradėjo didėti, išaugo kepenų fermentų aktyvumas (4 pav.). Kepenų standumo vertinimas 2018 m. ir 2019 m. patvirtino progresuojančią fibrozę (atitinkamai F0-F1 ir F1-F2). Tokiu būdu konstatuotas išsivystęs HBV atsparumas entekavirui. Galiausiai, atsiradus galimybei, pacientui paskirtas LHB gydymas tenofoviru. Gydymo laikotarpiu labai sumažėjo viremija ir normalizavosi kepenų fermentų aktyvumas (2 lentelė, 3, 4 pav.). HBV infekcijai kontroliuoti antivirusinį gydymą tenofoviru numatoma skirti ilgai, galbūt visą gyvenimą.



3 pav. Sūnaus HBV DNR koncentracijos pokyčiai stebėjimo laikotarpiu
Fig 3. Son's HBV DNA level changes during follow-up



4 pav. Sūnaus kepenų fermentų ALT ir AST aktyvumo pokyčiai stebėjimo laikotarpiu
Fig 4. Changes in son's liver enzyme activity during the monitoring period

LITERATŪROS APŽVALGA

Nėštumo įtaka lėtinės HBV infekcijos eigai

Nėštumo metu ir po gimdymo imuninės sistemos pokyčiai turi įtakos lėtinei HBV infekcijai [9]. Nėštumas moduliuoja imuninį atsaką, dėl didelės kortikosteroidų koncentracijos nėštumo metu pasireiškia imunotoleracijos būsena [7]. Moterys, turinčios lėtinę HBV infekciją be sunkaus kepenų pažeidimo, nėštumą dažniausiai toleruoja gerai. Nėščiosioms gali pasireikšti HBV infekcijos paūmėjimas, kuris apibrėžiamas kaip HBV DNR koncentracijos padidėjimas ir daugiau nei 2–3 kartus padidėjusi ALT koncentracija [6]. Nors dauguma paūmėjimų yra lengvi, kartais jie gali sukelti kepenų funkcijos pažeidimą (dekompensaciją) [7]. HBV infekcijos paūmėjimas nėštumo metu nėra aiškiai nuspėjamas, tačiau labiau būdingas moterims, kurioms aptinkamas HBeAg [9]. Paūmėjimai pasireiškia daugiau nei 10 % nėščiųjų, sergančių LHB, o rizika padidėja iki 25 % per pirmuosius mėnesius po gimdymo [6, 10].

Nors cirozės išsivystymas nėra tikėtinas per tokį trumpą laikotarpį kaip nėštumas, esant sunkiam LHB paūmėjimui gali pasireikšti kepenų dekompensacija [7]. Deja, kartais būna sunku įvertinti kepenų pažeidimo progresavimą nėštumo

metu dėl vykstančių normalių fiziologinių pokyčių, kurie gali priminti klinikinius lėtinės kepenų ligos požymius. Su nėštumu susiję imunologiniai pokyčiai taip pat gali padidinti HBV DNR koncentraciją, tačiau dauguma tyrimų rodo, kad viremija nėštumo metu išlieka stabili [7].

Lėtinės hepatito B infekcijos įtaka nėštumui ir vaisiui

Lėtinės HBV infekcijos poveikis nėštumui nėra tiksliai apibrėžtas, o kai kurie duomenys prieštaringi. Kai kuriuose šaltiniuose nurodoma, kad lėtinė HBV infekcija gali lemti priešlaikinį gimdymą, gestacinį diabetą, mažą vaisiaus svorį (<2500 g), kraujavimą prieš gimdymą ir padidėjusią neišnešiotumo riziką [7, 11]. Tačiau kiti tyrimai šių teiginių nepatvirtina, pavyzdžiui, palyginus 824 HBsAg (+) nėščiąsias su 6281 HBsAg (–) nėščiųjų kontroline grupe, nebuvo nustatyta skirtumo tarp gestacinio amžiaus, gimimo svorio, neišnešiotumo dažnio, naujagimio geltos, įgimtų anomalijų ar perinatalinio mirtingumo [7].

Lėtinė HBV infekcija dažniausiai neturi įtakos nėštumo baigčiai, nebent motina serga kepenų ciroze ar nustatyta pažengusi kepenų fibrozė – tuomet padidėja motinos ir vaisiaus sergamumas ir mirtingumas [6, 10]. Nėščiosioms, sergančioms kepenų ciroze, yra labai padidėjusi perinatalinių komplikacijų ir blogų baigčių rizika. Tai gali būti intrauterinis vaisiaus augimo sulėtėjimas, intrauterinė infekcija, priešlaikinis gimdymas, intrauterinė vaisiaus žūtis, gestacinė hipertenzija, placentos atšoka [7].

Užsikrėtusiems HBV ankstyvoje vaikystėje (naujagimiams ir vaikams iki penkerių metų amžiaus) būdinga didelė infekcijos chronizacijos rizika [12]. Nors po gimimo klinikiniai ar biocheminiai ligos požymiai dažniausiai nepasireiškia, nuo 2–6 mėnesių amžiaus išsivysto lėtinė antigenemija ir nežymus nuolatinis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas [13]. Kūdikiams, užsikrėtusiems perinataliniu keliu, HBV infekcija paprastai pereina į imuninės tolerancijos fazę, kuri gali tęstis dešimtmečius, nors histologinis pažeidimas dažniausiai minimalus [12, 14].

Infekcijos perdavimo rizika

Lėtinės infekcijos rizika labai priklauso nuo amžiaus užsikrėtimo metu, galimai tiesiogiai susijusio su užkrūčio liaukos subrendimu ir savų bei svetimų antigenų atpažinimu [6]. Lėtinės HBV infekcijos išsivystymo naujagimiui rizika netaikant aktyvios ir pasyvios imunoprofilaktikos siekia 90 % [7]. Lėtinė infekcija išsivysto 30 % žmonių, užsikrėtusių anksčiau nei 6 metų amžiaus ir mažiau nei 1–12 % vyresnių vaikų ir suaugusiųjų [12]. Pritaikius naujagimių poekspozicinę profilaktiką, t. y. hepatito B vakciną ir specifinį HBIG po gimimo, ir vėliau skiepijant pagal schemą, naujagimių lėtinės HBV infekcijos rizika sumažėja iki 0,7–1,1 % [12]. Naujagimių skiepijimo veiksmingumas rodo, kad dažniausiai užsikrėtimas įvyksta gimdymo metu, kai motinos išskyros ir kraujas gimdymo takuose turi kontaktą su kūdikio gleivine [7].

Infekcijos perdavimo rizika neskiepytiems naujagimiams labiausiai priklauso nuo nėščiosios HBV DNR koncentracijos ir HBV antigenų. Netaikant poekspozicinės profilaktikos, naujagimių HBV infekcijos rizika siekia 85 %, jei motinai aptinkami HBsAg ir HBeAg, ir 30 %, jei aptinkamas tik HBsAg [4, 12].

Naujagimiai, kurių motinoms aptinkamas HBeAg ir (ar) nustatoma didelė HBV DNR koncentracija (>200 000 TV/ml), turi didžiausią riziką užsikrėsti HBV infekcija, nepaisant įskiepytų trijų hepatito B vakcinos dozių ir skiriamo imunoglobulino [7, 15].

Immunoprofilaktikos nesėkmė

Imunoprofilaktikos nesėkmė apibrėžiama kaip nustatyta lėtinė HBV infekcija naujagimiui, kuris buvo visiškai paskiepytas hepatito B vakcina ir gavęs HBIG, kuomet 9–12 mėnesių amžiaus aptinkama HBsAg arba HBV DNR [16]. Nepaisant didelio HBIG ir hepatito B vakcinos veiksmingumo, HBV perdavimo dažnis naujagimiui, kurio motinai aptinkamas HBsAg, svyruoja nuo 1 % iki 14 %. Profilaktikos nesėkmės dažnis yra 3 % apskritai ir 9 % motinų, kurių HBV DNR koncentracija yra labai didelė [5].

Veiksniai, susiję su nesėkminga imunoprofilaktika, yra nėščiajai aptinkamas HBeAg ir didelė HBV DNR koncentracija, viršijanti $1{,}0 \times 10^8$ kopijų/ml [16]. Neveiksmingą imunoprofilaktiką gali lemti ir prenatalinis (intrauterinis) infekcijos perdavimas, kai vaisius jau būna užsikrėtęs gimdoje, todėl vakcina ir imunoglobulinas tampa neveiksmingi [16].

Hepatito B viruso infekcijos perdavimas

HBV vaisiui iš motinos dažniausiai perduodamas gimdymo metu, rečiau – nėštumo metu (transplacentinis perdavimas), po gimdymo arba per motinos pieną [17].

Tikslūs prenatalinio HBV perdavimo mechanizmai nėra visiškai aiškūs, tačiau manoma, kad rizikos veiksniai yra didelė motinos HBV DNR koncentracija ir priešlaikinis gimdymas [5, 7]. Transplacentinis infekcijos perdavimas yra retas reiškinys ir gali įvykti dėl placentos barjero pažeidimo [7]. Motinos kraujo prasiskverbimas per placentą, kurį sukelia nėštumo metu vykstantys gimdos susitraukimai ir placentos barjero pažeidimas (pvz. gresiantis priešlaikinis gimdymas ar gresiantis persileidimas), yra viena iš labiausiai tikėtinų priežasčių, galinčių lemti intrauterinę HBV infekciją [5].

Dauguma tyrimų rodo, kad amniocentezė nedidina intrauterinės HBV infekcijos perdavimo rizikos. LHB sergančioms moterims, kurioms buvo atlikta amniocentezė, viruso transmisijos dažnis reikšmingai nesiskyrė nuo moterų, kurioms ji nebuvo atlikta (9 % ir 11 %) [7]. Dviejų tyrimų, kuriuose dalyvavo atitinkamai 21 ir 47 HBsAg (+) motinos ir jų kūdikiai, gauti rezultatai patvirtino, kad HBV perdavimo rizika atliekant amniocentezę yra maža, tačiau gerokai didesnė moterims, turinčioms didelę HBV DNR koncentraciją (≥7 log kopijų/ml), palyginti su nėščiosiomis, kurioms amniocentezė nebuvo atlikta (50 % ir 4,5 %) [10]. Todėl vertinant amniocentezės naudą moterims, turinčioms didelę viremiją, reikia nepamiršti infekcijos perdavimo iš motinos vaisiui rizikos [7].

Didelės apimties atvejo ir kontrolės tyrimas taip pat patvirtino, kad gresiantis priešlaikinis gimdymas, aptinkamas HBeAg ir infekuotos choriono gaurelių endotelio ląstelės prisidėjo prie intrauterinės infekcijos [16]. Taip pat manoma,

jog vaisius gali užsikrėsti apvaisinimo metu, nes tyrimai rodo, kad HBV DNR gali būti randamas infekuotų moterų oocituose ir HBV užsikrėtusių vyrų spermoje [5, 12].

Kitas perinatalinis infekcijos perdavimo vaisiui kelias yra ne per motinos kraują, o per makšties išskyras, kuriose yra HBV DNR [5]. Ištyrus 165 HBsAg (+) nėščiąsias ir jų naujagimius [18], 13,3 % moterų makšties išskyrose ir 10,3 % naujagimių kraujyje buvo rasta HBV DNR. Gimdymo metu moterų makšties išskyrose buvo rastos 6 bakterijų rūšys, tarp kurių dominavo *Staphylococcus aureus* ir *Enterococcus faecalis*. Moterys, kurių makšties išskyrose buvo aptikta HBV DNR, turėjo didesnę plazmos HBV DNR koncentraciją nei moterys, kurių makšties išskyrose nebuvo aptikta HBV DNR. *S. aureus* ir HBV DNR aptikimas makšties išskyrose gali turėti įtakos HBV perdavimui iš motinos vaikui ir leidžia nustatyti naujagimius, kuriems gresia perinatalinė infekcija.

Manoma, kad HBV naujagimiui dažniausiai perduodamas gimdymo metu dėl sąlyčio su motinos išskyromis ir krauju, kuriame yra HBV DNR [5]. Dėl gimdymo būdo įtakos infekcijos perdavimui vis dar kyla ginčų. Dabartinėse akušerijos gairėse nurodoma, jog nėščiajai aptinkamas HBsAg, kad ir kokia būtų jos HBeAg būklė ar viremijos lygis, neturi įtakos planuojamam gimdymo būdui [4, 5].

Nėra pakankamai pagrįstų įrodymų, jog cezario pjūvio operacija sumažina HBV infekcijos perdavimo riziką naujagimiui, jei nėščiajai nustatyta maža viremija [12]. Kai kurie šaltiniai rekomenduoja atlikti cezario pjūvio operaciją, jei motinos HBV DNR koncentracija yra didelė, o kituose šaltiniuose nurodoma, kad gimdymo būdas neturi įtakos HBV perdavimo dažniui, jei kūdikiai gauna HBIG ir hepatito B vakciną pagal rekomenduojamą schemą [5].

Žindymas

Motina, serganti LHB, gali žindyti naujagimį iškart po gimimo, jei jis yra gavęs specifinį HBIG ir pirmąją hepatito B vakcinos dozę [12]. Pagal Europos kepenų ligų tyrimų asociacijos (*European Association for the Study of the Liver* – EASL) gaires, žindymas nėra kontraindikuotinas HBsAg (+) gydomoms ar negydomoms gimdyvėms, nors HBsAg gali būti aptinkamas motinos piene [15]. Svarbu pagal schemą paskiepyti naujagimį hepatito B vakcina, tačiau nereikia atidėti žindymo, kol vaikui bus įskiepytos visos reikalingos vakcinos dozės [7]. Nors HBV DNR yra aptinkamas infekuotų motinų piene, viruso perdavimo rizika žindymo metu yra labai maža, jei po gimdymo pradedama tinkama imunoprofilaktika ir ji tęsiama pagal schemą. Žindymas neturi neigiamos įtakos imuniniam atsakui į hepatito B vakciną ir nepadidina vakcinos neefektyvumo rodiklio [5].

Manoma, jog naujagimis gali užsikrėsti per infekuotą kraują dėl motinos spenelių pažeidimo, todėl motinoms rekomenduojama paaiškinti, kaip tinkamai prižiūrėti krūtų spenelius, pasirūpinti, kad jie nesutrūkinėtų ir nekraujuotų, turint omenyje, kad HBV dažniausiai perduodamas per sąlytį su krauju [4, 5].

Nėščiųjų patikra

Dauguma tarptautinių ekspertinių organizacijų (ECDC, CDC, ACIP) gairių pabrėžia HBV infekuotų moterų išaiškinimo svarbą siekiant apsaugoti nuo HBV infekcijos perdavimo [12]. Visos nėščiosios turi būti tiriamos dėl HBsAg anksti, pvz. pirmą nėštumo trečdalį, ir per kiekvieną nėštumą, nepaisant to, ar buvo skiepytos ar tirtos anksčiau.

Lietuvoje nuo 2019 m. per pirmąjį nėščiosios apsilankymą pas sveikatos priežiūros specialistą (iki 13^{+6} nėštumo savaitės) atliekamas serologinis kraujo tyrimas dėl HBsAg [19, 20]. Tyrimas gali būti kartojamas vėliau, jei nėščioji turi HBV infekcijos rizikos veiksnių [4]. Jei nėščiajai aptinkamas HBsAg, ji siunčiama pas specialistą (infekcinių ligų gydytoją ar gydytoją gastroenterologą) atlikti papildomų tyrimų, siekiant nustatyti perinatalinės transmisijos riziką. Jei aptinkamas HBV DNR, tyrimas pakartotinai atliekamas 26–28-ą nėštumo savaitę [4]. Jei nustatoma didelė HBV DNR koncentracija, svarstoma apie antivirusinį HBV infekcijos gydymą [7].

Antivirusinis gydymas nėštumo metu

Moterims, sergančioms aktyvia HBV infekcija, pasižyminčia didele HBV DNR koncentracija ir padidėjusiu kepenų fermentų aktyvumu, antivirusinis gydymas skiriamas siekiant kontroliuoti HBV infekciją ir sumažinti kepenų pažeidimą [6]. Taip pat nustatyta, jog nėštumo metu antivirusinė terapija, derinama su naujagimio pasyvia ir aktyvia imunizacija, sumažina perinatalinio HBV infekcijos perdavimo riziką [4, 12].

Nėščiųjų antivirusinio gydymo indikacijos paprastai yra tokios pačios kaip ir ne nėščiųjų. Antivirusinį gydymą rekomenduojama skirti pacientėms, kurioms išlieka padidėjęs ALT aktyvumas (t. y. >2 kartus viršija viršutinę normos ribą) ir HBV DNR >20 000 TV/ml bei aptinkamas HBeAg, arba pacientėms, kurioms nustatoma HBV DNR ≥2000 TV/ml ir neaptinkamas HBeAg [7]. Amerikos ir Europos kepenų ligų tyrimų asociacijos (AASLD ir EASL) siūlo skirti antivirusinį gydymą, kai motinos HBV DNR yra >200 000 TV/ml arba HBsAg >4 $\log_{10}$ TV/ml [12, 15].

Pagal Europos kepenų ligų tyrimo asociacijos rekomendacijas, antivirusinio gydymo skyrimas nėštumo metu priklauso nuo kepenų pažeidimo ir planuojamo nėštumo [15]. Planuojančioms nėštumą moterims, sergančioms LHB be pažengusios kepenų fibrozės ar cirozės, gali būti rekomenduojama atidėti antivirusinį gydymą iki vaiko gimimo, jei yra tik nedidelio ligos aktyvumo požymių, pavyzdžiui, aminotransferazių koncentracija yra nežymiai padidėjusi [7, 15]. Tačiau jei nėštumo metu viremija didesnė nei 2×10^5 TV/ml, reikėtų pradėti antivirusinį gydymą trečiąjį nėštumo trečdalį, net jei aminotransferazių aktyvumas atitinka normos ribas [7].

Nėščiosios, sergančios LHB su pažengusia fibroze ar ciroze, yra laikomos didelės rizikos pacientėmis ir turi būti gydomos tenofoviro disoproksilio fumaratu, kad būtų išvengta kepenų dekompensacijos [12, 15].

Jei pacientė pastojo gaudama antivirusinį gydymą, reikia atsižvelgti į gydymo tęsimo riziką ir naudą. Moterims, gydomoms entekaviru, adenofoviru, interferonu, tenofoviro alafenamidu, antivirusinis gydymas turėtų būti pakeistas į tenofoviro disoproksilio fumaratą (TDF), apie kurio saugumą nėštumo metu turima daugiausia duomenų [7, 15]. Turimais duomenimis nenustatyta jokių TDF teratogeniškumo įrodymų. Tyrimai su žmonėmis taip pat patvirtina lamivudino

saugumą nėštumo metu, nors atliekant kai kuriuos tyrimus su gyvūnais buvo pastebėta nepageidaujamų reiškinių [7].

Pagal tarptautines ir nacionalines gaires, lėtine HBV infekcija sergančiai nėščiajai sprendžiama dėl telbivudino, tenofoviro ar lamivudino skyrimo nuo 28–32 sav., jei HBV DNR koncentracija kraujyje daugiau nei 106 kopijų/ml (>2 × 10^5 TV/ml), taip pat jei nustatoma aktyvi liga, t. y. ALT aktyvumas 2 kartus viršija viršutinę normos ribą ar HBV DNR yra daugiau nei 10^5 kopijų/ml, ar yra kepenų cirozė [4].

Nors skirtingos gairės nurodo skirtingą (24–32 sav.) antivirusinio gydymo skyrimo pradžią nėštumo metu, rekomenduojama pradėti gydymą apie 28-ą savaitę, kad būtų pakankamai laiko sumažėti viremijai, net jei moteris gimdytų anksčiau termino [7, 15]. HBV DNR tyrimas turėtų būti atliekamas 26–28-ą nėštumo savaitę, kad būtų galima įvertinti antivirusinės terapijos poreikį, siekiant sumažinti vertikalaus perdavimo riziką [7].

Pagrindiniai lamivudino privalumai yra trumpa gydymo trukmė, patvirtintas saugumas ir veiksmingumas mažinant HBV perdavimo riziką [21]. Vis dėlto reikia atsižvelgti į didelį atsparumo išsivystymo dažnį vartojant lamivudiną. Atsparumo lamivudinui išsivystymas gali padidinti atsparumo kitiems antivirusiniams preparatams riziką, tad lamivudinas nėra optimalus pasirinkimas nėščiosioms, nes gali kelti vėlesnę riziką motinai dėl tolesnio antivirusinių vaistų vartojimo po nėštumo [16, 21].

Tenofoviras yra veiksmingas antivirusinis vaistas ir kitaip nei kiti LHB gydyti skiriami antivirusiniai vaistai nėra susijęs su HBV atsparumu kitiems preparatams, tad yra pirmojo pasirikimo [12]. Klinikiniuose tyrimuose su pacientais, gydomais tenofoviro disoproksilio fumaratu (TDF), nenustatyta atsparumą tenofovirui lemiančių mutacijų net asmenims iki 8 metų amžiaus [21].

Nors TDF vartojimo patirtis yra didesnė nei tenofoviro alafenamido (TAF), pastarasis toks pat veiksmingas ir turi mažesnį toksinį poveikį kaulams ir inkstams nei TDF [21]. Tačiau TAF nėra rekomenduojamas HBV gydyti nėštumo metu, nes turima mažiau saugumo duomenų [7]. Nors tenofoviras gali būti aptinkamas motinos piene, jo vartojimas nėra kontraindikacija žindyti, nes biologinis prieinamumas *per os* yra mažas, tad kūdikio plazmoje randama tik labai maža šio vaisto koncentracija [7, 15].

Gydymo trukmė

Moterys, kurios pradeda antivirusinį gydymą nėštumo metu, kad sumažėtų infekcijos perdavimo vaisiui rizika, gali nutraukti gydymą iškart po gimdymo, ypač jei planuoja žindyti [7]. Kai kurie šaltiniai siūlo tęsti gydymą iki 4–12 savaičių po gimdymo tam, kad sumažėtų motinos HBV infekcijos paūmėjimo rizika. Pagal Europos kepenų ligų tyrimų asociacijos gaires, gydymas turėtų būti tęsiamas iki 12 savaičių po gimdymo [15].

Vieno tyrimo duomenimis, antivirusinio gydymo pratęsimas nuo 2 iki 12 savaičių po gimdymo neapsaugo nuo infekcijos paūmėjimų po gimdymo. AASLD gairėse nurodoma, kad antivirusinis gydymas, skiriamas siekiant užkirsti kelią HBV infekcijos perdavimui iš motinos vaikui, turi būti nutrauktas gimdymo metu arba per 4 savaites po gimdymo [10].

Naujagimių vakcinacija

JAV pirmosios hepatito B vakcinos dozės ir HBIG suleidimo laikas nustatomas atsižvelgiant į motinos HBsAg būklę, kūdikio gestacinį amžių bei kūdikio gimimo svorį [22]. Visuotinis naujagimių skiepijimas nuo HBV infekcijos pirmą parą užtikrina apsaugą ir užkerta kelią infekcijos perdavimui naujagimiams, kurių motinos turi HBsAg (+), kuomet infekcija nebuvo nustatyta nėštumo metu, nes nėščioji arba nebuvo tirta, arba įvyko testavimo ar interpretavimo klaida [12]. Vakcina, įskiepyta pirmą parą po gimimo, taip pat apsaugo naujagimius, kurie patiria riziką užsikrėsti namų sąlygomis.

Neigiamas motinos HBsAg rezultatas

Pagal bendras rekomendacijas, sveikiems naujagimiams, kurie sveria ≥2000 g ir kurių motinos neturi HBsAg, pirmoji hepatito B monovalentės vakcinos dozė įskiepijama per 24 val. nuo gimimo, antroji dozė – 1–2 mėn., trečioji – 6–18 mėn. (kūdikiui turi būti ≥24 savaitės) [12, 22]. Jaunesniems nei 6 sav. kūdikiams naudojama tik monovalentė vakcina [12].

Naujagimiai, kurie gimę sveria <2000 g, o motina neturi HBsAg, turi gauti pirmą vakcinos dozę, kai išrašomi iš gydymo įstaigos arba 1 mėn. amžiaus (net jei svoris <2000 g). Tokie naujagimiai turi sumažėjusį atsaką į hepatito B vakciną, jei ji sušvirkšta dar nesulaukus 1 mėn. amžiaus [12]. Kombinuota vakcina gali būti skiriama vyresniems nei 6 savaičių kūdikiams tam, kad būtų pabaigta vakcinacijos schema. Pirmą parą po gimimo skiepijama tik monovalentė hepatito B vakcina.

Teigiamas motinos HBsAg rezultatas

Jei moteriai nustatomas HBsAg (+), per 12 val. po gimimo naujagimiui į skirtingas galūnes įskiepijama hepatito B vakcina (0,5 ml į/r) ir HBIG (0,5 ml į/r) [12]. Skiepijimui naudojama tik monovalentė hepatito B vakcina.

Jei naujagimio svoris <2000 g, pirmą parą įskiepyta hepatito B vakcina dėl galimai sumažėjusio imuninio atsako į skiepijimą neturėtų būti įskaičiuota į vakcinacijos schemą, tad įskiepijamos dar dvi vakcinos dozės (iš viso keturios) nuo tada, kai naujagimiui sukanka 1 mėnuo. Šiuo atveju trečioji dozė įskiepijama 2–3 mėn., o ketvirtoji – 6 mėn. amžiaus kūdikiui. Jei naudojama kombinuota vakcina, vadovaujamasi kita schema – 2, 4 ir 6 mėnesių amžiaus [12, 22].

Jei naujagimio svoris >2000 g, antroji ir trečioji dozės turėtų būti įskiepijamos atitinkamai 1–2 ir 6 mėnesių amžiaus kūdikiui [22]. Jei naudojama kombinuota vakcina, vadovaujamasi kita schema – 2, 4 ir 6 mėnesių amžiaus.

Paskutinė vakcinos dozė (3-ioji ar 4-oji) turi būti įskiepyta ne jaunesniam nei 24 savaičių kūdikiui [23]. Mažiausias laiko tarpas tarp 2 ir 3-iosios trijų dozių serijos dozių arba 3 ir 4-osios keturių dozių serijos dozių yra 8 savaitės. Ilgesni intervalai tarp dviejų paskutinių dozių gali lemti didesnį antikūnų kiekį arba ilgesnę apsauginių antikūnų veikimo trukmę, tačiau didina riziką užsikrėsti HBV esant vėluojančiam imuniniam atsakui į vakciną [22].

Lietuvoje naujagimiams, kurių motina turi HBV infekciją, taip pat per 12 val. po gimimo įskiepijama hepatito B vakcina ir specifinis HBIG [4]. Imunoglobulinas suteikia pasyviai

įgytus anti-HBs ir laikiną apsaugą, t. y. 3–6 mėn. [12]. Jei nėščioji nebuvo anksčiau tirta dėl užsikrėtimo HBV, naujagimis turi būti paskiepytas per 12 val. po gimimo, o jei nustatoma, jog motina yra infekuota, specifinis HBIG turi būti sušvirkštas iki 7-os paros [4].

Nežinomas motinos HBsAg rezultatas

Moterys, kurios nebuvo tirtos dėl HBsAg nėštumo metu arba neturi HBsAg tyrimo rezultato atsakymo, taip pat moterys, kurioms yra HBV infekcijos paūmėjimas ar kurios priklauso didelės HBV infekcijos rizikos grupei, HBsAg turėtų būti ištirtas hospitalizavus gimdymui [12]. Naujagimis, kurio motinos HBsAg tyrimo rezultato nėštumo metu nėra, tačiau yra kitų įrodymų, jog motina užsikrėtusi HBV, turėtų būti skiepijamas, tarsi jo motina yra HBsAg teigiama [12]. Jei neįmanoma išsiaiškinti motinos HBsAg statuso (pvz., kai netrukus po gimdymo atiduodamas naujagimis), vakcinacija atliekama pagal rekomenduojamą schemą naujagimiams, gimusiems HBsAg teigiamoms motinoms.

Kol laukiama motinos HBsAg rezultato, naujagimiai, sveriantys ≥2000 g, turi gauti pirmąją hepatito B monovalentės vakcinos dozę (be imunoglobulino) per 12 val. nuo gimimo. Jei paaiškėja, jog motina turi HBsAg, naujagimis turi gauti specifinį HBIG ne vėliau kaip septintą gyvenimo parą, o skiepijimas atliekamas pagal rekomenduojamą schemą naujagimiams, gimusiems HBsAg teigiamoms motinoms. Jei paaiškėja, jog motina neturi HBsAg, vakcinacija atliekama pagal rekomenduojamą schemą naujagimiams, gimusiems HBsAg neigiamoms motinoms [12].

Jei motinos HBsAg statusas negali būti ištirtas per 12 val. nuo gimimo, sveriantiems <2000 g naujagimiams įskiepijama monovalentė hepatito B vakcina ir HBIG į skirtingas galūnes. Pirmą parą įskiepyta hepatito B vakcina neturėtų būti įskaičiuota kaip vakcinacijos schemos dalis, kadangi imuninis atsakas į vakciną gali būti sumažėjęs, tad įskiepijamos dar dvi vakcinos dozės (iš viso keturios) nuo tada, kai naujagimiui sukanka 1 mėnuo. Visais atvejais paskutinė vakcinos dozė neturi būti įskiepyta anksčiau nei 24-ą gyvenimo savaitę [23].

Serologiniai tyrimai

Serologiniai tyrimai atliekami kūdikiams, kurių motinos HBsAg teigiamos, ir tiems, kurių motinos HBsAg rezultatas neaiškus [12]. Kūdikiui serologinis testavimas dėl HBsAg ir anti-HBs atliekamas ne anksčiau nei 9–12 mėn. amžiaus arba praėjus 1–2 mėn. po paskutinės vakcinos dozės, kadangi HBsAg gali būti laikinai aptinkamas 1–18 dienų po vakcinacijos [23]. Anti-HBs koncentracija ≥10 mTV/ml praėjus 1–2 mėn. po pilnos vakcinacijos schemos užbaigimo rodo susidariusį imunitetą ir apsaugą nuo HBV infekcijos [12]. HBsAg neturintys naujagimiai, kurių anti-HBs koncentracija <10 mTV/ml, turi būti dar kartą paskiepyti viena hepatito B vakcinos doze ir jiems atliktas serologinis tyrimas po 1–2 mėnesių. Jei anti-HBs koncentracija vis dar išlieka <10 mTV/ml, turi būti skiepijami dviejomis papildomomis hepatito B vakcinos dozėmis, serologinis tyrimas atliekamas praėjus 1–2 mėn. po paskutinės dozės.

Atsižvelgiant į klinikinę situaciją, HBsAg neturintys naujagimiai, kurių anti-HBs koncentracija <10 mTV/ml, gali būti skiepijami pagal pilną trijų dozių vakcinacijos schemą antrą kartą. Nėra duomenų, jog kūdikių, kuriems anti-HBs koncentracija nesusidarė ≥10 mTV/ml, skiepijimas papildomomis dozėmis po dviejų pilnų atliktų vakcinacijos kursų suteiktų papildomos naudos.

Trijų dozių hepatito B vakcinos skiepijimo schema užtikrina apsauginį antikūnų atsaką apie 95 % sveikų naujagimių. Mažesnis atsakas būdingas naujagimiams, gimusiems mažesnio svorio (<2000 g). Viename tyrime buvo pastebėta, jog daugiau mažo svorio naujagimių pasiekia apsauginį anti-HBs lygį, kai vakcina buvo sušvirkšta 1 mėn. amžiaus, o ne per pirmas 3 dienas – atitinkamai 96 % ir 68 %. Atsakui į skiepijimą neturėjo įtakos motinos HBsAg rezultatas ar HBIG suleidimas [12]. Tiriant sveikus naujagimius ir kūdikius nustatyta, kad 25 % pasiekia anti-HBs koncentraciją ≥10 mTV/ml po pirmos vakcinos dozės, 63 % – po antros dozės [12].

Nėščiosios skiepijimas nuo HBV infekcijos

Pacientės, kurios neturėjo ankstesnės ekspozicijos su HBV infekcija (anti-HBs (–) ir anti-HBc (–)), turėtų būti skiepijamos [7]. Taip pat turi būti skiepijamos nėščiosios, turinčios HBV infekcijos riziką, o HBsAg tyrimas kartojamas 28-ą nėštumo savaitę [12]. Nėščiajai specifinis HBIG ir vakcina poekspozicinei profilaktikai gali būti skiriama viso nėštumo metu, šalutinių poveikių vaisiui neturi [20, 24]. Po galimo užsikrėtimo HBV motinai atliekamas anti-HBs tyrimas. Jei rezultatas <10 mTV/ml, nėščiajai per 72 val. (pageidautina per 24 val.) įskiepijama hepatito B vakcina ir HBIG. Kitos dvi vakcinos dozės įskiepijamos po 1 ir 6 mėn. [4].

Trisdešimt septynių atsitiktinių imčių kontrolinių tyrimų rezultatai parodė, kad be įprastinės imunoprofilaktikos naujagimiui, HBIG skyrimas motinai 28-ą, 32-ą, 36-ą nėštumo savaitę yra veiksmingas siekiant sumažint infekcijos perdavimą iš motinos vaikui, nes sumažėja motinos viremija ir padidėja pasyvus vaisiaus imunitetas dėl antikūnų pernešimo per placentos sienelę [16]. Tyrime taip pat nustatyta didesnė naujagimių anti-HBs koncentracija, lemianti didesnę apsaugą tiems naujagimiams, kurių motinoms buvo skirtas HBIG. Po 9–12 mėn. mažesnis lėtinės infekcijos dažnis buvo nustatytas kūdikiams, gimusiems motinoms, kurioms buvo skirtas HBIG [16].

IŠVADOS

Lėtinę HBV infekciją turinčios moterys, kurios neserga pažengusia kepenų liga, nėštumą paprastai toleruoja gerai. Tačiau HBV užsikrėtusias moteris dėl HBV infekcijos paūmėjimo rizikos nėštumo metu ir po gimdymo reikėtų atidžiai stebėti.

HBV užsikrėtusių motinų infekcijos poveikis naujagimiams nėra gerai žinomas, o duomenys dažnai prieštaringi. Moterims, sergančioms kepenų ciroze, kyla didelė perinatalinių komplikacijų ir blogų motinos bei vaisiaus baigčių rizika.

HBV transmisijos rizika naujagimiams, kuriems netaikoma specifinė naujagimių profilaktika ir kuriuos pagimdė HBV užsikrėtusios moterys, siekia 90 %. Tačiau HBIG ir hepatito B vakcinos skyrimas kūdikiams po gimimo gali sumažinti perinatalinės HBV infekcijos riziką iki 0,7–1,1 %.

Svarbiausi infekcijos perdavimo rizikos veiksniai, nepaisant poekspozicinės profilaktikos, yra aptinkamas motinos HBeAg ir didelė motinos HBV DNR koncentracija (>200 000 TV/ml).

Be pasyvios ir aktyvios naujagimio specifinės profilaktikos, motinos antivirusinė terapija gali sumažinti HBV infekcijos perdavimo riziką iš motinos vaikui. Antivirusinės terapijos svarba didėja didėjant viremijai.

REKOMENDACIJOS

Rekomenduojama visuotinė nėščiųjų patikra dėl HBV infekcijos, tiriant HBsAg per pirmą prenatalinį vizitą. Jei yra didelė rizika užsikrėsti HBV infekcija, nėščiosioms, neturinčioms infekcijos požymių ar imuniteto, HBsAg tyrimas turėtų būti pakartotas nėštumo pabaigoje.

HBsAg (+) motinų naujagimiams per 12 valandų nuo gimimo turi būti įskiepijama hepatito B vakcina ir sušvirkščiamas specifinis HBIG, o vėliau tęsiamas skiepijimas hepatito B vakcina pagal įprastą schemą. Kūdikiai, kurie gimę gavo pirmąją hepatito B vakcinos dozę ir HBIG, gali būti žindomi.

Nėščiosioms, kurių HBV koncentracija >200 000 TV/ml, 28-ą nėštumo savaitę rekomenduojama skirti antivirusinį LHB gydymą, teikiant pirmenybę tenofoviro disoproksilio fumaratui. Atsižvelgiant į tyrimų rezultatus, minėtas preparatas saugus nėštumo metu, o atsparumo vaistams rizika yra maža. Rekomenduojama tęsti gydymą tenofoviro disoproksilio fumaratu 4–12 savaičių po gimdymo. Jei antivirusinis gydymas nutraukiamas po gimdymo, pacientės turėtų būti stebimos dėl HBV infekcijos paūmėjimo rizikos.

Gauta: 2024 04 03 **Priimta spaudai:** 2024 05 12

Summary

CHRONIC HEPATITIS B AND PREGNANCY: WHAT IS THE RISK OF PERINATAL TRANSMISSION? CLINICAL CASE REPORTS AND LITERATURE REVIEW

Urtė Marija Eitminavičiūtė, Ligita Jančorienė

Objective. To analyze the course of chronic hepatitis B (CHB) and the prescribing antiviral treatment for women of fertile age, as well as to evaluate the risk, consequences, and prevention of perinatal transmission of hepatitis B virus (HBV).

Methodology. The study presents two clinical cases: data on the observation and treatment of a patient with CHB for more than 20 years and treatment of CHB during pregnancy, as well as data on the disease in her son, infected vertically with HBV. A literature review was conducted to analyze the main interactions between HBV infection and pregnancy, principles of HBV infection treatment in pregnant women, risk, consequences, and prevention of perinatal HBV infection.

Discussion. The course of the disease, dynamics of HBV lab tests, and results of antiviral treatment with standard interferon alfa-2b and lamivudine, followed by the development of resistance, are described for a woman diagnosed with CHB at the age of 22, over a 20-year period (2002–2024). The patient was treated with standard interferon alfa-2b, lamivudine, which gradually developed resistance. In 2008, the patient became pregnant. Due to a high HBV-DNA level, previous unsuccessful treatment with lamivudine, and unavailability of other antiviral drugs in Lithuania, antiviral treatment during pregnancy was not administered. The patient gave birth naturally to a full-term infant who was vaccinated with hepatitis B vaccine and injected with specific hepatitis B immunoglobulin (HBIG) within the first 24 hours after birth; however, the boy later was diagnosed with active HBV infection. In 2010, the patient became pregnant for the second time. Due to a high HBV-DNA concentration in the third trimester of pregnancy, lamivudine therapy was prescribed. In 2011, the patient gave birth via planned Cesarean section, delivering a premature infant. The newborn was vaccinated with hepatitis B vaccine and injected with specific HBIG within the first 12 hours after birth. Subsequent analyses showed that the infant developed protective immunity, and there were no signs of active HBV infection.

Conclusions. Proper monitoring of pregnant women allows timely detection of severity of HBV infection and implementation of necessary measures for its management. Antiviral treatment during pregnancy can reduce the level of HBV-DNA, thus reducing the risk of perinatal infection. It is also important to ensure that newborns receive appropriate post-exposure immunoprophylaxis within the first hours of life, significantly reducing the risk of maternal infection transmission to the newborn. All these factors contribute to effective management of chronic HBV infection and prevention of perinatal infection.

Keywords: HBV infection, pregnancy, perinatal infection, hepatitis B vaccine, hepatitis B immunoglobulin.

LITERATŪRA

1. Hepatitis B [Internet]. World Health Organization; 2024 [cited 2024 May 14]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b
2. CDC. Centers for Disease Control and Prevention. 2022 [cited 2024 Feb 10]. Fast Facts on Global Hepatitis B. Available from: https://www.cdc.gov/globalhealth/immunization/diseases/hepatitis-b/data/fast-facts.html
3. Trickey A, Bivegete S, Duffell E, McNaughton AL, Nerlander L, Walker JG, et al. Estimating hepatitis B virus prevalence among key population groups for European Union and European Economic Area countries and the

United Kingdom: a modelling study. BMC Infect Dis 2023 Jul 10; 23(1): 457.
4. Akušerinė metodika_Virusinė perinatalinė infekcija_SAM_2019 07 13.pdf [Internet]. [cited 2023 Nov 1]. Available from: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Akus%CC%8Cerine%CC%87%20metodika_Virusine%CC%87%20perinataline%CC%87%20infekcija_SAM_2019%2007%2013.pdf
5. Navabakhsh B, Mehrabi N, Estakhri A, Mohamadnejad M, Poustchi H. Hepatitis B Virus Infection during Pregnancy: Transmission and Prevention. Middle East J Dig Dis 2011 Sep; 3(2): 92–102.
6. Sarah Cassity Hepatitis in pregnancy [Internet]. Medscape; 2021 [cited 2024 May 14]. Available from: https://emedicine.medscape.com/article/1562368-overview?form=fpf#a3
7. Lee H, Lok AS. Hepatitis B and pregnancy [Internet]. 2024 [cited 2024 May 14]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-and-pregnancy/print?search=hepatitis+B+in+pregnancy&source=-search_result&selectedTitle=1~150&usage_type...
8. Schillie S, Murphy TV, Fenlon N, Ko S, Ward JW. Update: Shortened interval for postvaccination serologic testing of infants born to hepatitis B-infected mothers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention; 2015 [cited 2024 May 14]. Available from: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6439a6.htm
9. Kumar M, Abbas Z, Azami M, Belopolskaya M, Dokmeci AK, Ghazinyan H, et al. Asian Pacific association for the study of liver (APASL) guidelines: hepatitis B virus in pregnancy. Hepatol Int 2022 Apr 1; 16(2): 211–53.
10. Terrault N, Lok A, McMahon B, Chang K, Hwang J, Jonas M, et al. Update on Prevention, Diagnosis, and Treatment and of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. Hepatol Baltim Md 2018 Apr; 67(4): 1560–99.
11. Ma X, Sun D, Li C, Ying J, Yan Y. Chronic hepatitis B virus infection and preterm labor(birth) in pregnant women-an updated systematic review and meta-analysis. J Med Virol 2018 Jan; 90(1): 93–100.
12. Schillie S, Vellozzi C, Reingold A, Harris A, Haber P, Ward JW, et al. Prevention of Hepatitis B Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Recomm Rep 2018 Jan 12; 67(1): 1–31.
13. O'Donovan DJ. Hepatitis viruses and the newborn: Clinical manifestations and treatment [Internet]. 2024 [cited 2024 May 14]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-viruses-and-the-newborn-clinical-manifestations-and-treatment?search=hepatitis+B+in+pregnancy&topicRef=83476&source=see_link
14. Broderick A. Clinical manifestations and diagnosis of hepatitis B virus infection in children and adolescents. 2024. Available from: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-hepatitis-b-virus-infection-in-children-and-adolescents/print?search=hepatitis%20B%20in%20pregnancy&topicRef=83476&source=see_link
15. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection [Internet]. 2017 [cited 2024 May 14]. Available from: https://easl.eu/publication/easl-guidelines-management-of-hepatitis-b/
16. Wong F, Pai R, Schalkwyk JV, Yoshida EM. Hepatitis B in pregnancy: a concise review of neonatal vertical transmission and antiviral prophylaxis. Ann Hepatol. 2014 Mar 1; 13(2): 187–95.
17. Naujgimiu TORCH infekcijos diagnostika ir gydymas.pdf [Internet]. [cited 2023 Nov 2]. Available from: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Veiklos_sritys/Programos_ir_projektai/Sveicarijos_parama/Neonatologines_metodikos/Naujgimiu%20TORCH%20infekcijos%20diagnostika%20ir%20gydymas.pdf
18. Doumbia M, Sevede D, Kouakou V, Kouakou C, Ahoke F, Pineau P, et al. Viral and bacterial factors of mother-to-child transmission of hepatitis B virus. J Viral Hepat 2021 Dec; 28(12): 1683–9.
19. V-865 Dėl Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2013 m. rugsėjo 23 d. įsakymo Nr. V-900 „Dėl... [Internet]. [cited 2024 Mar 1]. Available from: https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/e0b07f5193e411e8aa33fe8f0fea665f
20. Akušerinė metodika_Antenatalinė priežiūra 2020.pdf [Internet]. [cited 2023 Nov 1]. Available from: https://sam.lrv.lt/uploads/sam/documents/files/Aku%C5%A1erin%C4%97%20metodika_Antenatalin%C4%97%20prie%C5%BEi%C5%ABra%202020.pdf
21. Anna SF Lok. Hepatitis B virus: Overview of management [Internet]. 2024 [cited 2024 May 14]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-overview-of-management?sectionName=Duration+and+treatment+endpoints&search=hepatitis+B+in+pregnancy&topicRef=83476&anchor=H34&source=see_link#H34
22. Drutz JE. Hepatitis B virus immunization in infants, children, and adolescents [Internet]. 2024 [cited 2024 May 14]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-immunization-in-infants-children-and-adolescents
23. Guidance for developing admission orders in Labor & Delivery and Newborn Units to Prevent Hepatitis B Virus Transmission. [Internet]. 2023 [cited 2024 May 14]. Available from: https://www.immunize.org/wp-content/uploads/catg.d/p2130.pdf
24. Skiepai nuo hepatito B – Nacionalinis visuomenės sveikatos centras prie Sveikatos apsaugos ministerijos [Internet]. [cited 2024 Mar 9]. Available from: https://nvsc.lrv.lt/lt/uzkreciamuju-ligu-valdymas/uzkreciamosios-ligos/ligu-aprasai-pagal-abecele/h-1/hepatitas-b/skiepai-nuo-hepatito-b/