Laboratorinė medicina.
2020, t. 22, Nr. 1(85), p. 30–41.

Pakartotinis užsikrėtimas hepatito C virusu: klinikiniai atvejai ir literatūros apžvalga

Gintarė Ulianskaitė[1]
Ligita Jančorienė[2, 3]

Santrauka

Įvadas. Pasaulio sveikatos organizacija iškėlė ambicingą tikslą iki 2030 metų diagnozuoti 90 % užsikrėtusiųjų hepatito C viruso infekcija, 80 % sumažinti sergamumą bei 65 % mirtingumą, siejamą su šia infekcija, tačiau galimybė pakartotinai užsikrėsti hepatito C virusu trukdo pasiekti minėtą tikslą. Itin svarbu identifikuoti didelės rizikos asmenų grupes bei taikyti prevencines ir tęstinės priežiūros priemones, galinčias sustabdyti hepatito C viruso reinfekcijos galimybę ir taip prisidėti prie šios infekcijos sukelto sergamumo ir mirtingumo mažėjimo.

Klinikiniai atvejai. Aprašyti šeši pakartotinio užsikrėtimo hepatito C virusu klinikiniai atvejai. Aptartų pacientų amžius – nuo 28 iki 41 metų, daugumą sudarė vyrai. Visi pacientai buvo švirkščiamųjų narkotikų vartotojai, trims buvo skirtas priklausomybės nuo opioidų gydymas, dviem – priklausomybės nuo alkoholio gydymas, du buvę įkalinimo įstaigoje. Penkiems asmenims nustatyta pirmoji reinfekcija, vienam – antroji. Laikas nuo stabilaus virusologinio atsako, pasiekto po pirminės infekcijos gydymo pabaigos, iki reinfekcijos siekė 21–444 savaites. Dauguma pacientų nereguliariai lankėsi sveikatos priežiūros įstaigose, nesilaikė rekomendacijų po gydymo nevartoti alkoholio ar švirkščiamųjų narkotikų, liko neišspręstos jų socialinės problemos.

Išvados. Literatūros duomenimis, didelės hepatito C viruso reinfekcijos rizikos grupei priklauso švirkščiamųjų narkotikų vartotojai, žmogaus imunodeficito virusu užsikrėtę vyrai, santykiaujantys su vyrais, bei kalėję asmenys. Prevencinių priemonių taikymas ir tęstinė priežiūra po lėtinio hepatito C gydymo yra itin svarbūs veiksniai siekiant išvengti pakartotinio užsikrėtimo hepatito C virusu rizikos.

Reikšminiai žodžiai: hepatito C virusas, hepatito C viruso reinfekcija, lėtinis hepatitas C, stabilus virusologinis atsakas.

[1] *Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas*
Faculty of Medicine, Vilnius University
El. paštas: g.ulianskaite@gmail.com

[2] *Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Infekcinių ligų ir dermatovenerologijos klinika*
Clinic of Infectious Diseases and Dermatovenereology, Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, Vilnius University

[3] *Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Infekcinių ligų centras*
Centre of Infectious Diseases, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos

ĮVADAS

Virusinis hepatitas C yra ūminis ar lėtinis kepenų uždegimas, sukeliamas hepatito C viruso (HCV), plintančio parenteriniu, lytiniu ir vertikaliu būdais. 15–45 % užsikrėtusiųjų savaime pasveiksta per pirmuosius 6 mėnesius, tačiau kitiems 55–85 % išsivysto lėtinis hepatitas C (LHC) [1]. Lėtinė liga pažeidžia kepenų audinį, todėl ilgainiui gali išsivystyti mirtinos komplikacijos – kepenų cirozė, portinė hipertenzija, kepenų funkcijos nepakankamumas su encefalopatija bei hepatoceliulinė karcinoma [1, 2]. Trečdalis mirčių, susijusių su virusiniu hepatitu, yra sukeltos lėtinės HCV infekcijos [2].

Daugiau nei 71 mln. žmonių visame pasaulyje yra užsikrėtę HCV. Manoma, jog tik 19 % visų užsikrėtimo atvejų yra diagnozuota ir tik ~5 milijonams užsikrėtusiųjų skirtas gydymas tiesioginio veikimo antivirusiniais vaistais (TVAV) [3]. Sukūrus naują ir itin veiksmingą gydymą TVAV [4], atsirado galimybė išvengti HCV infekci-

jos. Siekdama eliminuoti šią infekciją, Pasaulio sveikatos organizacija (PSO) iškėlė tikslą iki 2030 m. diagnozuoti 90 % užsikrėtusiųjų HCV, 80 % sumažinti sergamumą bei 65 % mirtingumą, siejamą su HCV infekcija [5].

PSO paskelbtas HCV infekcijos eradikacijos planas mokslinėje bendruomenėje sukėlė didelį susidomėjimą, imta ieškoti eliminacijos strategijų ir vertinti veiksnius, galinčius trukdyti sergamumo mažėjimui. Savaime ar po gydymo pasveikusiems asmenims apsauginis imunitetas nesusiformuoja, todėl išlieka pakartotinės HCV infekcijos tikimybė [6]. Reinfekcijos galimybė trukdo įgyvendinti PSO tikslus, todėl rekomenduojama skirti HCV kontrolės pirmenybę asmenims, linkusiems pakartotinai užsikrėsti. Pastebėta, jog rizika pakartotinai užsikrėsti HCV yra didesnė asmenims, kurių elgsena ir toliau išlieka rizikinga [7]. Siekiant išsaugoti veiksmingo ir brangaus gydymo pasiektą naudą ir sumažinti reinfekcijos tikimybę, efektyviausia yra kompleksiškai taikyti prevencijos priemones ir tęstinę rizikos grupės asmenų priežiūrą. HCV infekcija siejama su didele ekonomine našta sveikatos sektoriui [7], todėl pastangos sumažinti HCV reinfekcijų dažnį yra aktualios ir ekonomiškai naudingos. Taigi itin svarbu nustatyti didelės HCV reinfekcijos rizikos grupes, joms būdingus epidemiologinius dėsningumus, pabrėžti prevencinių ir tęstinės pacientų priežiūros priemonių svarbą siekiant įgyvendinti PSO tikslus ir taip sumažinti sergamumą bei mirtingumą, siejamą su HCV infekcija.

DARBO TIKSLAS

Aprašyti ir išanalizuoti pakartotinio užsikrėtimo HCV infekcija atvejus bei apžvelgti mokslinę literatūrą HCV reinfekcijos tema.

KLINIKINIŲ ATVEJŲ APRAŠYMAI

Pirmasis atvejis, 44 metų vyras

Epidemiologinė anamnezė: nuo 1995 m. (20 metų) pacientas vartojo švirkščiamuosius narkotikus, pakaitinė opioidų terapija (POT) netaikyta. 1997 m. (22 metų) yra kalėjęs, tatuiravęsis. Pacientas neneigia piktnaudžiavimo alkoholiu, nuo alkoholio priklausomybės negydytas. 1998 m. (23 metų) diagnozuotas kepenų suriebėjimas. Kraujo perpylimų neatlikta. Lytiniu būdu plintančiomis ligomis nesirgo.

2001 m. (26 metų) pacientui pirmą kartą aptikti anti-HCV (+). 2002–2011 m. konsultuotis pas infektologą pacientas nesilankė. 2012 m. (37 metų) patvirtintas nedidelio aktyvumo LHC su fibroze (žr. 1 lentelę). Pacientui skirtas 48 savaičių trukmės gydymas pegiliuoto interferono -2a 180 g ir ribavirino 1200 mg deriniu, gydymo pabaigoje pasiekta virusologinė remisija: HCV-RNR (–). Po 24 savaičių stebėjimo pasiektas SVA (HCV-RNR (–)), prilygstantis pasveikimui po buvusio LHC.

2014 m. (39 metų) pacientas vėl vartojo švirkščiamuosius narkotikus, piktnaudžiavo alkoholiu. Tais pačiais metais jam nustatyta HCV reinfekcija su metabolinės ir virusinės kilmės hepatito požymiais (žr. 2 lentelę). Skirtas 12 savaičių trukmės gydymas dasabuviro 250 mg, ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro 12,5 mg / 75 mg / 50 mg ir ribavirino 1200 mg deriniu. Gydymo pabaigoje pasiektas virusologinis atsakas: HCV-RNR (–). Po 20 savaičių stebėjimo pasiektas SVA (HCV-RNR (–)), prilygstantis pasveikimui po buvusio LHC.

2018 m. (43 metų) pacientui patvirtinta nauja kito HCV genotipo infekcija, kartu pastebėti ūminio kepenų uždegimo požymiai, vėliau šie požymiai išnyko (žr. 3 lentelę). Skirtas 12 savaičių gydymas elbasviru / grazopreviru 50 mg / 100 mg. Gydymo pabaigoje pasiektas virusologinis atsakas: HCV-RNR (–). Po 12 savaičių stebėjimo pasiektas SVA (HCV-RNR (–)), prilygstantis pasveikimui po buvusio LHC.

1 lentelė. **Laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai (pirmasis atvejis)**
Table 1. **Results of laboratory and instrumental tests (first case)**

Pirminė HCV infekcija, 2012 m.	ALT, U/l	AST, U/l	-GT, U/l	-FP, kIU/ml	BB, mol/l	Tromb., 10^9/l	SPA, %	ŽIV	HBs Ag	Anti-HBcor
	43,4	35,1	132,5	3,44	24,9	210	96,2	–	–	+
	HCV-RNR, TV/ml				Genotipas		Punkcinė kepenų biopsija			
	15 500 000				1a		HAI-5, F-II pagal Metavir			

ALT – alanino aminotransferazė, AST – aspartato aminotransferazė, -GT – gama gliutamiltransferazė, -FP – alfa fetoproteinas, BB – bendras bilirubinas, Tromb. – trombocitai, SPA – protrombino laikas, ŽIV – specifiniai antikūnai prieš žmogaus imunodeficito virusą, HBs Ag – hepatito B paviršinis antigenas, Anti-HBcor – antikūnai prieš šerdinį hepatito B antigeną, HCV-RNR – hepatito C viruso ribonukleorūgštis, HAI – histologinio aktyvumo laipsnis.

2 lentelė. **Laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai (pirmasis atvejis)**
Table 2. **Results of laboratory and instrumental tests (first case)**

HCV reinfekcija, 2014 m.	ALT, U/l	AST, U/l	-GT, U/l	-FP, kIU/ml	BB, mol/l	Tromb., 10^9/l	SPA, %	ŽIV
	390	497	1247	2,82	17,15	155	95	–
	HCV-RNR, TV/ml		Genotipas	Punkcinė kepenų biopsija		Kepenų elastografija (Fibroscan), kPa		
	852 000		1a	HAI-5, F-II pagal Metavir		7,6, F-II pagal Metavir		

3 lentelė. **Laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai (pirmasis atvejis)**
Table 3. **Results of laboratory and instrumental tests (first case)**

HCV reinfekcija, 2018 m.	ALT, U/l	AST, U/l	-GT, U/l	-FP, kIU/ml	BB, mol/l	Tromb., 10^9/l	SPA, %	ŽIV	HBs Ag	Anti-HBs
	852,9	315,7	202,6	6,54	6,54	189	92	–	–	+
	HCV-RNR, TV/ml			Genotipas		Kepenų elastografija (Fibroscan), kPa				
	3 580 000			1b		6,3, F-II pagal Metavir				

Anti-HBs – antikūnai prieš hepatito B viruso paviršinį antigeną

4 lentelė. **Laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai (antrasis atvejis)**
Table 4. **Results of laboratory and instrumental tests (second case)**

	ALT, U/l	AST, U/l	-GT, U/l	BB, mol/l	Tromb., 10^9/l	SPA, %	ŽIV	HBs Ag	Anti-HBcor
Pirminė HCV infekcija, 2009 m.	226	102	26	17,9	241	75,2	–	–	+
	HCV-RNR, TV/ml			Genotipas		Punkcinė kepenų biopsija			
	aptiktas			3a		HAI-4, F-II pagal Metavir			

5 lentelė. **Laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai (antrasis atvejis)**
Table 5. **Results of laboratory and instrumental tests (second case)**

	ALT, U/l	AST, U/l	-GT, U/l	BB, mol/l	Tromb., 10^9/l	SPA, %	ŽIV	HBs Ag	Anti-HBcor
HCV reinfekcija, 2019 m.	102	56	32	16,7	196	85	–	–	+
	HCV-RNR, TV/ml			Genotipas	Kepenų elastografija (Fibroscan), kPa				
	1 800 000			1a	7,1, F-II pagal Metavir				

Antrasis atvejis, 33 metų vyras

Epidemiologinė anamnezė: pacientas 7 metus vartojo švirkščiamuosius narkotikus, POT terapija netaikyta. Alkoholiu nepiktnaudžiavo. Įkalinimo įstaigoje nebuvo, nesitatuiravo, kraujo perpylimų neatlikta. Lytiniu būdu plintančiomis ligomis nesirgo.

2009 m. (22 metų) pacientui pirmą kartą aptikti anti-HCV (+). Atlikus tyrimus patvirtintas nedidelio aktyvumo LHC su fibroze (žr. 4 lentelę). Skirtas 24 savaičių trukmės gydymas pegiliuoto interferono -2b 100 g ir ribavirino 1000 mg deriniu. Gydymo pabaigoje pasiektas virusologinis atsakas: HCV-RNR (–). Po 24 savaičių stebėjimo pasiektas SVA (HCV-RNR (–)), prilygstantis pasveikimui po buvusio LHC.

2010–2018 m. pacientas nesilankė pas infektologą konsultuotis. 2019 m. (32 m.) jam nustatyta HCV reinfekcija (žr. 5 lentelę). Skirtas 8 savaičių trukmės gydymas glekapreviru / pibrentasviru 100 mg / 40 mg. Gydymo pabaigoje pasiektas virusologinis atsakas: HCV-RNR (–). Po 16 savaičių stebėjimo pasiektas SVA (HCV-RNR (–)), prilygstantis pasveikimui po buvusio LHC.

Trečiasis atvejis, 38 metų vyras

Epidemiologinė anamnezė: nuo 1997 m. (16 metų) pacientas vartojo švirkščiamuosius narkotikus, 2009 m. (28 m.) skirta POT. Alkoholiu nepiktnaudžiavo. Nesitatuiravo, kraujo perpylimų nebuvo. Lytiniu būdu plintančiomis ligomis nesirgo.

2001 m. (20 metų) pacientui pirmą kartą aptikti anti-HCV (+). 2002 m. patvirtintas nedidelio aktyvumo LHC su fibroze (žr. 6 lentelę). Skirtas 24 savaičių trukmės gydymas pegiliuoto interferono -2b 100 g ir ribavirino 1000 mg deriniu. Gydymo pabaigoje pasiektas virusologinis atsakas: HCV-RNR (–). Po 24 savaičių stebėjimo pasiektas SVA (HCV-RNR (–)), prilygstantis pasveikimui po buvusio LHC.

2004–2009 m. pacientas nesilankė pas infektologą konsultuotis. Per šį laikotarpį 2 kartus buvo įkalinimo įstaigoje. 2010 m. (29 metų) pacientui nustatytas naujas užsikrėtimas HCV (žr. 7 lentelę). Nustačius HCV reinfekciją, pacientas pas infektologą nesilankė 9 metus. 2019 m. skirtas 8 savaičių gydymas glekapreviru / pibrentasviru 100 mg / 40 mg. Gydymo pabaigoje pasiektas virusologinis atsakas: HCV-RNR (–). Po 16 savaičių stebėjimo pasiektas SVA (HCV-RNR (–)), prilygstantis pasveikimui po buvusio LHC.

Ketvirtasis atvejis, 42 metų vyras

Epidemiologinė anamnezė: nuo 2000 m. (22 metų) pacientas yra vartojęs švirkščiamuosius narkotikus, jam skirta POT. Alkoholiu nepiktnaudžiavo. Įkalinimo įstaigoje nebuvo, 2007 m. (29 m.) tatuiravosi. Kraujo perpylimų nebuvo. Lytiniu būdu plintančiomis ligomis nesirgo.

2006 m. (28 metų) pacientui, tiriamam dėl tinkamumo kraujo donorystei, pirmą kartą aptikti anti-HCV (+). Iki 2011 m. pacientas konsultuotis pas infektologą nesilankė, 2011 m. (33 metų) jam patvirtintas nedidelio aktyvumo LHC su fibroze (žr. 8 lentelę). Skirtas 48 savaičių trukmės gydymas pegiliuoto interferono -2a 100 g ir ribavirino 1200 mg deriniu. Gydymo pabaigoje pasiektas virusologinis atsakas: HCV-RNR (–). Po 24 savaičių stebėjimo pasiektas SVA (HCV-RNR (–)),

6 lentelė. **Laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai (trečiasis atvejis)**
Table 6. **Results of laboratory and instrumental tests (third case)**

	ALT, U/l	AST, U/l	ŠF, U/l	BB, mol/l	Tromb., 10^9/l	SPA, %	ŽIV	HBs Ag	Anti-HBcor
Pirminė HCV infekcija, 2002 m.	305	105	78	6,1	242	88	–	–	–
	HCV-RNR, TV/ml			Genotipas		Punkcinė kepenų biopsija			
	448 615			3a		HAI-5, F-II pagal Metavir			

ŠF– šarminė fosfatazė

7 lentelė. **Laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai (trečiasis atvejis)**
Table 7. **Results of laboratory and instrumental tests (third case)**

	ALT, U/l	AST, U/l	-GT, U/l	BB, mol/l	Tromb., 10^9/l	SPA, %	ŽIV	Anti-HBs	Anti-HBcor
HCV reinfekcija, 2010 m.	36,3	26,5	15,1	6,41	242	108	–	–	–
	HCV-RNR, TV/ml			Genotipas	Kepenų elastografija (Fibroscan), kPa				
	6 000			3a	7,1, F-II pagal Metavir (2019)				

8 lentelė. **Laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai (ketvirtasis atvejis)**
Table 8. **Results of laboratory and instrumental tests (fourth case)**

Pirminė HCV infekcija, 2011 m.	ALT, U/l	AST, U/l	ŠF, U/l	BB, mol/l	Tromb., 10^9/l	SPA, %	ŽIV
	262,5	105,8	28,2	11,5	135	115	–
	HCV-RNR, TV/ml			Genotipas	Punkcinė kepenų biopsija		
	739 000			1	HAI-3, F-II pagal Metavir		

9 lentelė. **Laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai (ketvirtasis atvejis)**
Table 9. **Results of laboratory and instrumental tests (fourth case)**

HCV reinfekcija, 2015 m.	ALT, U/l	AST, U/l	-GT, U/l	BB, mol/l	Tromb., 10^9/l	SPA, %	ŽIV	Anti-HBs	Anti-HBcor	HBs Ag
	181	84,9	27,7	9,79	199	84	–	–	–	–
	HCV-RNR, TV/ml			Genotipas		Kepenų elastografija (Fibroscan), kPa				
	883 000			3a		HAI-5, F-II pagal Metavir (2019)				

prilygstantis pasveikimui po buvusio LHC.

2012 m. pacientas sirgo ūminiu hepatitu B, o 2015 m. (37 m.) patvirtinta nauja HCV infekcija (žr. 9 lentelę), stebėtas infektologo iki 2019 m., kai skirtas 8 savaičių trukmės gydymo kursas glekapreviru / pibrentasviru 100 mg / 40 mg. Gydymo pabaigoje pasiektas virusologinis atsakas: HCV-RNR (–). Po 14 savaičių stebėjimo pasiektas SVA (HCV-RNR (–)), prilygstantis pasveikimui po buvusio LHC.

Penktasis atvejis, 39 metų vyras

Epidemiologinė anamnezė: nuo 1995 m. (15 metų) pacientas vartojo švirkščiamuosius narkotikus, jam skirta POT. Piktnaudžiavo alkoholiu, gydytas nuo alkoholio priklausomybės (Minesotos programa). Įkalinimo įstaigoje nebuvo, nesitatuiravo, kraujo perpylimų neturėjo. Lytiniu būdu plintančiomis ligomis nesirgo.

2000 m. (20 metų) pacientui pirmą kartą aptikti anti-HCV (+). Iki 2012 m. pacientas konsultuotis pas infektologą nesilankė. 2013 m. (33 metų) nustatyta metabolinės ir virusinės C kilmės dekompensuota kepenų cirozė su ascitu (žr. 10 lentelę). Skirtas gydymas pegiliuoto interferono -2a 100 g ir ribavirino 1000 mg deriniu, tačiau po 4 savaičių pacientas dėl pasireiškusių šalutinių reiškinių nutraukė gydymą.

Iki 2016 m. pacientas konsultuotis nesilankė. 2016 m. atlikti tyrimai patvirtino virusinės C ir metabolinės kilmės kepenų cirozę su steatoze (<30 %) (žr. 11 lentelę). Gydymo pradžia atidėta dėl intensyvaus alkoholio vartojimo. Skirtas 16 savaičių gydymas elbasviro / grazopreviro 50 mg / 100 mg ir ribavirino 1000 mg deriniu. Gydymo pabaigoje pasiektas virusologinis atsakas: HCV-RNR (–). Po 12 savaičių stebėjimo pasiektas SVA (HCV-RNR (–)), prilygstantis pasveikimui po buvusio LHC.

2018 m. (po 21 sav. nuo pasveikimo) pacientui patvirtinta HCV reinfekcija (žr. 12 lentelę). Numatyta skirti LHC gydymą, tačiau jis atidėtas dėl įtariamos tuberkuliozės.

Šeštasis atvejis, 38 metų moteris

Epidemiologinė anamnezė: 2003–2004 m. pacientė vartojo švirkščiamuosius narkotikus. Jos brolis taip pat yra švirkščiamųjų narkotikų vartotojas, serga LHC. POT neskirta. Piktnaudžiavo alkoholiu, gydyta nuo alkoholio priklausomybės. Įkalinimo įstaigoje nebuvo, nesitatuiravo, kraujo

10 lentelė. **Laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai (penktasis atvejis)**
Table 10. **Results of laboratory and instrumental tests (fifth case)**

Pirminė HCV infekcija, 2013 m.	ALT, U/l	AST, U/l	-GT, U/l	ŠF, U/l	BB, mol/l	Tromb., 10^9/l	SPA, %	ŽIV
	88	201	777	110	110	166	49	–
	HCV-RNR, TV/ml				Genotipas			
	739 000				1a			

11 lentelė. **Laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai (penktasis atvejis)**
Table 11. **Results of laboratory and instrumental tests (fifth case)**

Pirminė HCV infekcija, 2016 m.	ALT, U/l	AST, U/l	-GT, U/l	-FP, U/l	BB, mol/l	Album., g/l	Tromb., 10^9/l	SPA, %	ŽIV
	297,7	304,7	490,2	56,1	23,37	47	143	66	–
	HCV-RNR, TV/ml		Genotipas	Punkcinė kepenų biopsija			Kepenų elastografija (Fibroscan), kPa		
	1 430 000		1a	HAI-8, F-IV pagal Metavir. Steatozė <30 %			28,8, F-IV pagal Metavir		

Album. – albuminas

12 lentelė. **Laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai (penktasis atvejis)**
Table 12. **Results of laboratory and instrumental tests (fifth case)**

HCV reinfekcija, 2018 m.	ALT, U/l	AST, U/l	-GT, U/l	BB, mol/l	Tromb., 10^9/l	SPA, %	ŽIV	Anti-HBs	Anti-HBcor	HBs Ag
	33,5	36,29	75,31	15,9	120	69	–	–	–	–
	HCV-RNR, TV/ml			Genotipas		Kepenų elastografija (Fibroscan), kPa				
	94 500			3a		18,6, F-IV pagal Metavir				

13 lentelė. **Laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai (šeštasis atvejis)**
Table 13. **Results of laboratory and instrumental tests (sixth case)**

Pirminė HCV infekcija, 2012 m.	ALT, U/l	AST, U/l	-GT, U/l	Tromb., 10^9/l	SPA, %	ŽIV	HBs Ag	Anti-HBcor
	24,3	17,8	62,4	370	91	–	–	+
	HCV-RNR, TV/ml		Genotipas	Punkcinė kepenų biopsija		Kepenų elastografija (Fibroscan), kPa		
	8 670 000		1a	HAI-4, F-II pagal Metavir (2016)		5,6, F-II pagal Metavir (2016)		

14 lentelė. **Laboratorinių ir instrumentinių tyrimų rezultatai (šeštasis atvejis)**
Table 14. **Results of laboratory and instrumental tests (sixth case)**

HCV reinfekcija, 2019 m.	ALT, U/l	AST, U/l	-GT, U/l	BB, mol/l	Tromb., 10^9/l	ŽIV
	24	27	31,25	18,1	196	–
	HCV-RNR, TV/ml		Genotipas	Kepenų elastografija (Fibroscan), kPa		
	2 440		3a	6,0, F-II pagal Metavir		

perpylimų neturėjo. Gimdė 2012 m. ir 2015 m. natūraliu būdu, antras vaikas mirė. Lytiniu būdu plintančiomis ligomis pacientė nesirgo.

2004 m. (23 metų) moteriai pirmą kartą aptikti anti-HCV (+). Iki 2011 m. konsultuotis pas infektologą nesilankė. 2012 m. (31 metų) patvirtinta lėtinė HCV infekcija, o 2016 m. – nedidelio aktyvumo LHC su fibroze (žr. 13 lentelę). Skirtas 12 savaičių gydymas ombitasviro / paritapreviro / ritonaviro 12,5 mg / 75 mg / 50 mg, dasabuviro 250 mg ir ribavirino 1200 mg deriniu. Gydymo pabaigoje pasiektas virusologinis atsakas: HCV-RNR (–). Po 12 savaičių stebėjimo pasiektas SVA (HCV-RNR (–)), prilygstantis pasveikimui po buvusio LHC.

2019 m. (38 metų) pacientės partneriui nustatyta ŽIV ir HCV koinfekcija. Moteris kreipėsi išsitirti dėl galimo užsikrėtimo nuo partnerio rizikos, jai patvirtinta nauja HCV infekcija (žr. 14 lentelę). Pacientei numatoma skirti gydymą glekapreviru / pibrentasviru 100 mg / 40 mg.

LITERATŪROS APŽVALGA

Mokslinės literatūros paieška atlikta nuo 2020 m. vasario 1 d. iki 2020 m. balandžio 20 d. Mokslinių publikacijų ieškota MEDLINE (*Pubmed* paieškos metodu), specializuotoje paieškų sistemoje *Google scholar*. Paieška atlikta naudojant reikšminius žodžius ir jų junginius: hepatito C viruso reinfekcija, HCV reinfekcija, švirkščiamųjų narkotikų vartotojai, su vyrais santykiaujantys vyrai, HCV reinfekcija kalėjimuose (angl. *hepatitis C virus reinfection, HCV reinfection, people who inject drugs, men who have sex with men, HCV reinfection in prisons*). Mokslinių publikacijų tinkamumas analizei vertintas peržiūrint jų pavadinimą, santrauką ir visą tekstą. Į apžvalgą buvo įtraukiamos tik temą atitinkančios viso teksto publikacijos anglų kalba. Siekiant atlikti išsamesnę analizę, nedidelė dalis šaltinių yra senesni nei rekomenduojamo 5 metų laikotarpio.

HCV reinfekcija, sergamumas ir rizikos grupės

HCV reinfekcija apibrėžiama kaip pakartotinis HCV-RNR aptikimas krau-

15 lentelė. **Aprašytų klinikinių atvejų palyginimas su užsienio literatūros duomenimis**
Table 15. **Comparison of described clinical case reports and literature**

	1 atv.	2 atv.	3 atv.	4 atv.	5 atv.	6 atv.	Palyginimas su literatūros šaltiniais
Lytis	Vyras	Vyras	Vyras	Vyras	Vyras	Moteris	Didesnę HCV reinfekcijos riziką turi vyrai [8, 9]
Gimimo metai	1975	1987	1981	1978	1980	1981	Didesnė rizika yra tarp gimusiųjų po 1975 m. [8, 9]
Švirkščiamųjų narkotikų vartojimas	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Taip	Dabartinis narkotikų vartojimas yra pagrindinis HCV reinfekcijos rizikos veiksnys [10]
Pakaitinė opioidų terapija	Ne	Ne	Taip	Taip	Taip	Ne	Asmenys, kuriems skirtas priklausomybės gydymas, turi mažesnę HCV reinfekcijos riziką [11]
Priklausomybė nuo alkoholio	Taip	Ne	Ne	Ne	Taip	Taip	Priklausomybė nuo alkoholio siejama su didesne HCV reinfekcijos rizika [9]
Gydymas nuo alkoholio priklausomybės	Ne	N/A	N/A	N/A	Taip	Taip	Priklausomybės nuo alkoholio gydymas mažina HCV reinfekcijos riziką [12]
Kalėjimas	Taip	Ne	Taip	Ne	Ne	Ne	Tarp įkalinimo įstaigose buvusių asmenų HCV reinfekcijos paplitimas yra didesnis [13]
ŽIV	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Ne	Rizika pakartotinai užsikrėsti HCV yra didesnė tarp ŽIV infekuotųjų [7]. Itin didelė rizika yra ŽIV užsikrėtusiems VSV [14]
Psichikos sveikatos sutrikimai	Ne	Taip	Ne	Ne	Taip	Ne	Psichikos sveikatos sutrikimai siejami su didesne HCV reinfekcijos rizika
Reinfekcijų skaičius	2	1	1	1	1	1	Didėjant reinfekcijų skaičiui, didėja ir tolesnių HCV reinfekcijų tikimybė [14]
Amžius reinfekcijos metu	43 m.	32 m.	29 m.	37 m.	39 m.	38 m.	Asmenys, kuriems nustatyta HCV reinfekcija, yra 18–40 m. amžiaus [15]
Laikas nuo pasveikimo iki reinfekcijos	41 sav.	444 sav.	326 sav.	308 sav.	21 sav.	140 sav.	Laikas iki reinfekcijos svyravo nuo 1,5 iki 5,4 m. [8]

jyje po gydymo pabaigos pasiekus stabilų virusologinį atsaką (SVA) ir nustačius skirtingą HCV atmainą [16]. SVA prilygsta pasveikimui po buvusio LHC ir yra nustatoma trimis galimais būdais:

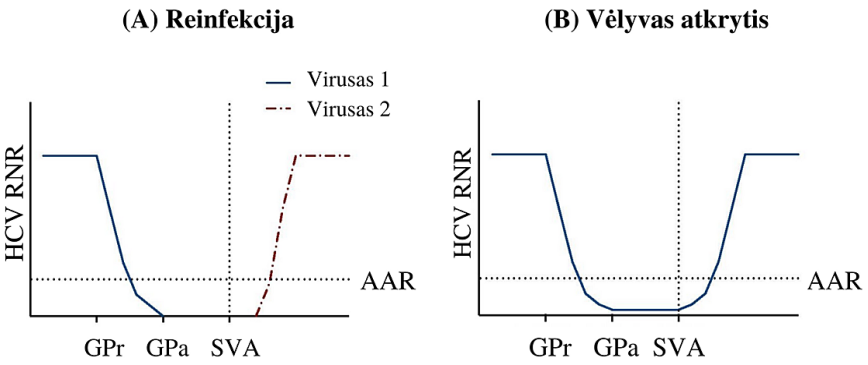
1. *Pagrindinis* – 12 ar 24 savaites po gydymo pabaigos neaptinkama HCV-RNR kraujo serume ar plazmoje, naudojant jautrų molekulinį tyrimo metodą, kurio apatinė aptikimo riba yra 15 TV/ml [16].

2. *Alternatyvus* – 24 savaites po gydymo pabaigos neaptinkama HCV šerdinio antigeno (HCV cAg) kraujo serume ar plazmoje, naudojant imunofermentinės analizės tyrimo metodą. Šis būdas taikytinas tik tiems pacientams, kuriems iki gydymo pradžios buvo aptinkamas HCV cAg. Minėtą SVA nustatymo būdą aktualu taikyti tuose regionuose, kuriuose dėl techninių ar finansinių priežasčių nėra galimybių atlikti molekulinį HCV-RNR tyrimą [16].

3. *Papildomas* – 24 savaites po gydymo pabaigos neaptinkama HCV-RNR kraujo serume ar plazmoje, naudojant kokybinį nustatymo metodą, kurio apatinė aptikimo riba yra 1000 TV/ml. Šis nustatymo metodas taikytinas regionuose, kuriuose nėra galimybės atlikti jautresnio HCV-RNR kokybinio tyrimo [16].

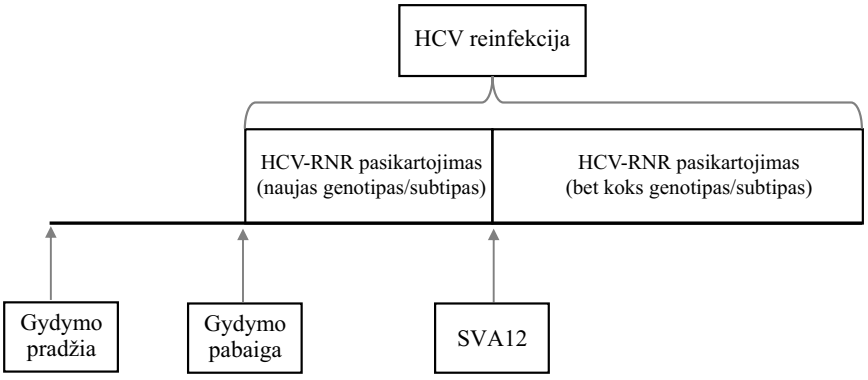
Pagrindinės priežastys, dėl kurių HCV-RNR gali būti aptinkamas, yra HCV reinfekcija arba vėlyvas atkrytis (angl. *late relapse*) (1 pav.). Vėlyvas atkrytis dažniausiai įvyksta per 4 savaites nuo gydymo pabaigos, todėl, aptikus HCV-RNR iki 12 savaičių po gydymo TVAV, siūlytina atlikti tyrimus, padedančius diferencijuoti HCV reinfekciją ir vėlyvą atkrytį [6, 12]. Atliktos metaanalizės duomenimis, HCV infekcija rizikos veiksnių neveikiamose grupėse pasikartoja dėl vėlyvo atkryčio, o didelės rizikos grupėse – daugiausia dėl reinfekcijos. Siūloma prielaida, jog asmenims, veikiamiems rizikos veiksnių, po pasiekto SVA aptikus HCV-RNR kraujyje, labiau tikėtina reinfekcija [7]. Visgi, taikant efektyvų gydymą TVAV, HCV vėlyvo atkryčio tikimybė yra itin maža, tačiau ji išlieka ankstyvuoju laikotarpiu po gydymo pabaigos. Apibendrinant teigtina, kad atskirti šias dvi būkles yra svarbu tiek klinikinėje, tiek akademinėje srityse siekiant įvertinti gydymo efektyvumą ir nustatyti rizikos veiksnius, didinančius tikimybę pakartotinai užsikrėsti.

HCV reinfekcija yra patvirtinama kraujo serume nustačius skirtingą nei pirminės infekcijos atveju HCV atmainą. Pagal Europos kepenų tyrimų asociacijos (angl. *European Association for the Study of the Liver*, EASL) rekomendacijas, skirtingas viruso genotipas ar filogenetiškai nutolusi to paties genotipo atmaina patvirtinama jautriais viruso sekoskaitos ir filogenetinės analizės metodais [16]. Tačiau minėti tyrimai, ypač to paties genotipo atmainą leidžiantis nustatyti filogenetinės analizės metodas, yra brangūs ir ne visada pasiekiami, todėl kasdienėje gydytojo praktikoje siūloma naudoti tikėtinos HCV reinfekcijos apibrėžimą, kuris gali būti pritaikomas asmenims, gydytiems TVAV. Tikėtina HCV reinfekcija apibrėžiama kaip bet kokio genotipo HCV-RNR kraujyje aptikimas po gydymo TVAV sukelto pasveikimo asmenims, turintiems rizikos veiksnių [12]. Visgi dėl vėlyvo atkryčio tikimybės iki 12 savaičių nuo gydymo pabaigos aptinkamas HCV-RNR kraujyje gali būti laikomas tikėtina HCV reinfekcija tik nustačius skirtingą viruso genotipą nei pirminės infekcijos metu (2 pav.). Asmenims, gydytiems interferono terapija ir pasižymintiems rizikinga elgsena, HCV reinfekcija įtariama, kai HCV-RNR pakartotinai aptinkamas kraujyje praėjus 24 savaitėms po gydymo pabaigos.



1 pav. **Pakartotinis HCV-RNR aptikimas kraujyje po pasiekto stabilaus virusologinio atsako dėl (A) HCV reinfekcijos ir (B) vėlyvo atkryčio.** Adaptuota pagal Midgard *et al.* [6].
GPr – gydymo pradžia; Gpa – gydymo pabaiga; SVA – stabilus virusologinis atsakas; AAR – apatinė aptikimo riba
Fig. 1. **Recurrence of HCV-RNR after sustained virological response due to (A) HCV reinfection and (B) late relapse.** Adapted from Midgard *et al* [6].
GPr – beginning of treatment; GPa – end of treatment; SVA – sustained virological response; AAR – lowest detection limit

Dauguma tyrimų vertina HCV reinfekcijos riziką po gydymo interferonu, tačiau TVAV taikymo laikotarpiu atlikti tik pavieniai tyrimai. Sergamumą HCV reinfekcija po savaiminio pasveikimo ar gydymo interferonu vertinusio didelės imties tyrimo duomenimis, 1,27 iš 100 asmenų pakartotinai užsikrečia HCV infekcija per pirmus stebėjimo metus. Šis rodiklis savaime pasveikusių asmenų yra daug didesnis nei tų, kuriems taikytas gydymas (atitinkamai 1,59 atvejo ir 0,49 atvejo iš 100 asmenų per 1 stebėjimo metus). Minėtame tyrime pateikiama pacientų demografinių rodiklių analizė leidžia daryti išvadą, jog vyrų, palyginti su moterimis, bei asmenų, gimusių po 1975 m., sergamumas pa-



2 pav. **Tikėtinos HCV reinfekcijos po gydymo tiesioginio veikimo antivirusiniais vaistais apibrėžimo algoritmas.** Adaptuota pagal Falade-Nwulia *et al.* [12].
HCV – hepatito C virusas; SVA12 – stabilus virusologinis atsakas, pasiektas 12-ą savaitę po gydymo pabaigos
Fig. 2. **Probable HCV reinfection after post-treatment with direct acting antiviral drugs achieved sustained virological response definition algorithm.** Adapted from Falade-Nwulia *et al.* [12].
HCV – hepatitis C virus; SVA12 – sustained virological response 12 weeks post-treatment

kartotine HCV infekcija yra didesnis. Taip pat HCV reinfekcija dažniausiai nustatoma per 3 metus (1,5–5,4 m.) po pasveikimo, todėl atkreiptinas dėmesys, jog HCV reinfekcija gali pasireikšti ir praėjus nemažai laiko [8].

TVAV taikymo laikotarpiu atliktas tyrimas parodė, kad sergamumo HCV reinfekcija rodikliai yra panašūs (1,44 atvejo iš 100 asmenų per 1 stebėjimo metus). Kaip ir gydymo interferonu laikais, didesnis sergamumas HCV reinfekcija būdingas vyrams bei asmenims, gimusiems po 1975 m. Nors šis didelės imties tyrimas yra pirmasis, vertinantis HCV reinfekcijos dažnį TVAV taikymo laikotarpiu, tačiau tyrimo rezultatų tikslumas kelia abejonių dėl trumpo stebėjimo laikotarpio po pirmosios HCV infekcijos [9].

Analizuojant HCV reinfekcijos sampratą svarbu identifikuoti pakartotinio užsikrėtimo HCV rizikos grupes. Atsižvelgiant į riziką susirgti HCV reinfekcija, yra skiriamos didelės rizikos grupės (asmenys, veikiami 1 rizikos veiksnio) ir mažos rizikos grupės (asmenys, neveikiami rizikos veiksnių). Penkerių metų HCV reinfekcijos rizika po pasveikimo didelės rizikos grupėje siekia 9 %, o mažos rizikos grupėje – 0 % [7]. Pagrindinės literatūroje išskiriamos rizikos grupės yra švirkščiamųjų narkotikų vartotojai (ŠNV), su vyrais santykiaujantys vyrai (VSV), ir laisvės atėmimo bausmę atliekantys asmenys [6–8]. Atskirai išskiriama itin didelės rizikos grupė yra žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) ir HCV infekcijomis užsikrėtę VSV [6]. Asmenys, sergantys tokiomis gretutinėmis ligomis kaip priklausomybė nuo alkoholio bei psichikos sveikatos sutrikimai, turi didesnę riziką pakartotinai užsikrėsti HCV [9]. Socialiniai veiksniai taip pat turi daug įtakos sergamumui HCV reinfekcija: asmenys, kilę iš skurdesnių bendruomenių, dažniau serga HCV reinfekcija [8]. Dažnai didelės rizikos grupės individai yra veikiami kelių pagrindinių rizikos veiksnių, todėl iškyla sunkumų objektyviai įvertinti atskirų veiksnių įtaką pakartotiniam užsikrėtimui HCV infekcija.

HCV reinfekcija švirkščiamųjų narkotikų vartotojų grupėje

Mokslinėje literatūroje švirkščiamųjų narkotikų vartotojai (ŠNV) yra apibūdinami kaip turintys didelę riziką pakartotinai užsikrėsti HCV. Net 39 % ŠNV po gydymo indukuoto pasveikimo vėl pradeda vartoti švirkščiamuosius narkotikus [15], sudarydami prielaidą HCV reinfekcijai.

ŠNV grupė pagal HCV reinfekcijos riziką yra nevienalytė, todėl vertinant pakartotinio užsikrėtimo HCV galimybę tikslinga ŠNV išskaidyti į smulkesnes grupes: (a) buvę ŠNV – asmenys, kurie nebevartoja švirkščiamųjų narkotikų, (b) dabartiniai ŠNV – asmenys, kurie 12 mėn. laikotarpiu vartoja švirkščiamuosius narkotikus, ir (c) asmenys, kurie bent kartą gyvenime yra vartoję švirkščiamuosius narkotikus (angl. *lifetime*) [17]. Pastaroji grupė yra itin plati ir gali apimti visus asmenis, kada nors vartojusius švirkščiamuosius narkotikus. Nepriklausomai nuo gydymo rūšies, dabartiniai ŠNV, palyginti su buvusiaisiais (kuriems buvo taikytas priklausomybės nuo opioidų gydymas), turi beveik 5 kartus didesnę HCV reinfekcijos riziką (atitinkamai 6,6 atvejo ir 1,4 atvejo iš 100 asmenų per 1 stebėjimo metus) [11].

Vertinant ŠNV sergamumą HCV reinfekcija yra pastebėta reikšmingų skirtumų tarp gydymo TVAV ir interferonu laikotarpių. Tolesnės rizikingos elgsenos ŠNV sergamumas HCV reinfekcija po gydymo interferonu siekia 6,4 atvejo iš 100 asmenų per 1 stebėjimo metus [10]. Minėtas rodiklis yra daugiau nei 3 kartus didesnis lyginant su dabartiniais ŠNV, kuriems taikytas gydymas TVAV (1,94 atvejo iš 100 asmenų per 1 stebėjimo metus). Nors baimintasi, jog atsiradus efektyviam ir greitam gydymui TVAV sergamumas HCV reinfekcija tarp ŠNV gali išaugti, tačiau atlikti tyrimai rodo šio sergamumo mažėjimą [18].

Papildomai pasakytina, jog integruotą pagalbą teikiančiuose mobiliuose žalos mažinimo centruose atliktas tyrimas atskleidė didelio sergamumo HCV reinfekcija (9,8 atvejo iš 100 asmenų per 1 stebėjimo metus) santykį su ŠNV įsitraukimu į sveikatos priežiūros sistemą. Šis tyrimas leidžia teigti, jog labiau izoliuotų dabartinių ŠNV abejingumas sveikatos priežiūros sistemai lemia gerokai išaugusį sergamumą HCV reinfekcija. Nustatyta, jog šių asmenų vidutinis laikas iki reinfekcijos yra itin trumpas ir siekia vos 7,2 mėn. Atsižvelgiant į tai rekomenduojama stebėti izoliuotus nuo sveikatos priežiūros sistemos ŠNV ne rečiau nei kas 7 mėnesius po SVA dėl galimos reinfekcijos [19].

HCV reinfekcija tarp ŠNV siejama ir su tam tikrais riziką mažinančiais arba ją didinančiais veiksniais. Didesnę riziką pakartotinai užsikrėsti HCV lemia: švirkščiamųjų narkotikų (ypač metamfetamino) vartojimas po pasveikimo [20]; buvusios hospitalizacijos dėl opioidų ar švirkščiamųjų narkotikų vartojimo; nesterilių priemonių (švirkštai, adatos, pagalbiniai įrankiai) naudojimas [20]; blogi socialiniai įgūdžiai [12]. Paminėtina, jog narkotikų vartojimo atkrytis po taikyto gydymo siejamas su žemesniu išsilavinimo lygiu bei jaunesniu kaip 30 metų amžiumi [15]. Kita vertus, mokslinėje literatūroje aprašyta ir prevencinių veiksnių, mažinančių HCV reinfekcijos riziką ŠNV bendruomenėse: POT bei adatų ir švirkštų keitimo programa, dėl kurios sergamumas HCV reinfekcija ŠNV grupėje sumažėjo [8, 9, 11], ilgas stebėjimo laikotarpis [11] bei teikiamos psichikos sveikatos priežiūros paslaugos [8].

Apibendrinant svarbu pabrėžti, jog ŠNV, kurie išlieka veikiami rizikos veiksnių, yra linkę dažniau pakartotinai užsikrėsti HCV, todėl siekiant sumažinti HCV reinfekcijos riziką siūlytina eliminuoti rizikos veiksnius ir sumažinti rizikingos elgsenos pasikartojimo tikimybę įtraukiant pacientą į HCV priežiūros sistemą.

HCV reinfekcija ŽIV koinfekuotų su vyrais santykiaujančių vyrų grupėje

Rizika susirgti HCV reinfekcija ŽIV koinfekuotiems asmenims yra didesnė, palyginti su ŽIV neužsikrėtusiais asmenimis: sergamumas HCV reinfekcija šioje grupėje siekia 3,3 atvejo iš 100 asmenų per 1 stebėjimo metus, o 5 metų reinfekcijos rizika – 15,02 % [7]. Didesnė HCV reinfekcijos rizika siejama su ŽIV sukelta imunodeficito būkle bei ŽIV užsikrėtusiems žmonėms būdinga rizikinga elgsena [7]. Literatūroje ŽIV užsikrėtusių asmenų populiacijoje išskiriama VSV grupė [6], kurioje bendras HCV užsikrėtusių asmenų skaičius išauga iki 6,4 % [21], o sergamumas HCV reinfekcija siekia 3,1 atvejo iš 100 asmenų per 1 stebėjimo metus [22]. Palyginimui: šis rodiklis yra perpus mažesnis (1,6 atvejo iš 100 asmenų per 1 stebėjimo metus) ŽIV neužsikrėtusių VSV populiacijoje [22].

2002–2014 m. Europoje atliktas didelės imties retrospektyvusis tyrimas, vertinantis sergamumą HCV reinfekcija tarp ŽIV užsikrėtusių VSV, gydytų interferonu. Nustatyta, jog 24,4 % tiriamųjų pakartotinai užsikrėtė HCV infekcija, o sergamumas HCV reinfekcija siekė net 7,3 atvejo iš 100 asmenų per 1 stebėjimo metus [14]. Vidutiniškai pakartotinis užsikrėtimas HCV nustatytas sulaukus 41 metų, o laikas nuo pasveikimo iki reinfekcijos buvo dveji metai. Pastebėta, jog tarp gydytų interferonu tiriamųjų vyrauja didesnis sergamumas HCV reinfekcija nei

tarp savaime pasveikusiųjų (atitinkamai 7,8 atvejo ir 4,9 atvejo iš 100 asmenų per 1 stebėjimo metus). Taigi, asmenys, kuriems taikytas LHC gydymas interferonu, turi didesnę HCV reinfekcijos riziką. Laboratoriniai rodikliai patvirtina gerą tiriamųjų ŽIV infekcijos būklę: vidutinis tiriamųjų CD(4+) ląstelių skaičius reinfekcijos metu buvo 533/mm^2 ir daugumos (82 % tiriamųjų) ŽIV viruso kopijų skaičius buvo <50/ml. Galima daryti prielaidą, jog ŽIV užsikrėtę VSV yra sąmoningi savo sveikatos atžvilgiu. Per visą tyrimo laikotarpį buvo registruota ir pasikartojančių reinfekcijos atvejų – vienam iš tiriamųjų HCV reinfekcija nustatyta net 3 kartus. Sergamumas antrąja HCV reinfekcija yra beveik 2,5 karto didesnis lyginant su pirmąja (atitinkamai 18,8 atvejo ir 7,3 atvejo iš 100 asmenų per 1 stebėjimo metus) [14]. Didėjant pakartotinių užsikrėtimų skaičiui auga ir sergamumas HCV reinfekcija. Tai rodo išliekančios rizikingos elgsenos poveikį, todėl itin svarbu taikyti prevencijos priemones.

2014–2018 m. Vokietijoje buvo atliktas vienas pirmųjų tyrimų, vertinusių HCV reinfekcijos riziką tarp VSV, pasveikusių po gydymo TVAV. Šiame tyrime dalyvavusių 95 % VSV buvo koinfekuoti ŽIV infekcija. Išlikus rizikingai elgsenai, HCV reinfekcija nustatyta 14,7 % atvejų. Sergamumas HCV reinfekcija tarp VSV yra kiek didesnis TVAV taikymo laikotarpiu, palyginti su interferono terapija (9,02 atvejo iš 100 asmenų per 1 stebėjimo metus). Vidutiniškai pakartotinis užsikrėtimas HCV infekcija nustatytas per 1,7 metų laikotarpį. VSV statistiškai reikšmingai dažniau nei ŠNV lankydavosi sveikatos priežiūros įstaigose dėl sveikatos būklės ir jų stebėjimo trukmė buvo ilgesnė. Tai patvirtina prielaidą, jog VSV yra sąmoningi ir įsitraukę į sveikatos priežiūros sistemą [23].

ŽIV ir HCV būdingi tie patys infekcijos plitimo būdai, o kartu ir nemaža dalis rizikos veiksnių. Didelis sergamumas HCV reinfekcija ŽIV užsikrėtusių VSV grupėje siejamas ne tik su švirkščiamųjų narkotikų vartojimu, bet ir su didelės rizikos seksualine veikla bei narkotinių medžiagų vartojimu jos metu [24, 25]. Literatūroje ši veikla apibūdinama kaip recepciniai analiniai santykiai be barjerinių apsaugos priemonių, grupinis santykiavimas bei didėjantis rekreacinis narkotinių medžiagų vartojimas, vadinamas chemseksu (angl. *chemsex*) [24]. Kanadoje atlikto tyrimo duomenimis, HCV reinfekcija tarp VSV, nepaisant jų ŽIV statuso, siejama su jaunesniu nei 35 metų amžiumi, gydymo indukuotu pasveikimu, piktnaudžiavimu alkoholiu, švirkščiamųjų narkotikų vartojimu [22]. Svarbu pabrėžti, jog daugelis tyrimų, atliktų šioje populiacijoje, apibūdina tikėtiną rizikingą elgseną, tačiau neįvertina kiekvienos formos rizikingos elgsenos sukeliamos potencialios rizikos pakartotinai užsikrėsti HCV.

Rizikos veiksnių svarbą HCV reinfekcijai tarp VSV atskleidė šveicarų atliktas klinikinis tyrimas, kuris įrodė, jog platus visų ŽIV užsikrėtusiųjų VSV gydymas TVAV būtų neveiksmingas siekiant sumažinti HCV paplitimą, jei pacientai išliktų veikiami rizikos veiksnių. Atliekant šį tyrimą nustatyta, jog didėjant rizikos veiksnių įtakai 2030 m. HCV reinfekcijos sudarys 57 % visų HCV infekcijos atvejų. Kita vertus, mažėjant rizikos veiksnių įtakai minėtas rodiklis sumažėtų iki 23 % [26].

Galime daryti prielaidą, jog yra kritiškai svarbu pakeisti rizikingą elgseną siekiant įgyvendinti PSO iškeltus tikslus. Atsižvelgiant į tai, jog dažniausiai apibūdinami rizikos veiksniai VSV grupėje yra didelės rizikos seksualinės praktikos bei švirkščiamųjų narkotikų vartojimas [23], nemaži HCV reinfekcijos skaičiai rodo būtinybę taikyti prevencijos priemones.

HCV reinfekcija įkalinimo įstaigose

Reikšmingą HCV reinfekcijos atvejų dalį sudaro asmenys, kuriems skirta laisvės atėmimo bausmė įkalinimo įstaigose. Literatūros duomenimis, bendras HCV paplitimas tarp kalinių siekia 15,1 %, o Rytų Europoje – net 20,2 %. Manytina, jog šį skirtumą galėtų lemti didesnis švirkščiamųjų narkotikų vartojimas Rytų Europoje [27].

Palyginti su kitomis rizikos grupėmis, tyrimų, vertinančių sergamumą HCV reinfekcija įkalinimo įstaigose, yra atlikta gerokai mažiau. Katalonijoje vykdyto tyrimo duomenimis, 10,5 % tiriamųjų nustatyta HCV reinfekcija, o sergamumas šioje populiacijoje siekė 2,9 atvejo iš 100 asmenų per 1 stebėjimo metus. Pasveikusiųjų po gydymo TVAV grupėje sergamumas HCV reinfekcija buvo didesnis nei asmenų, gydytų kitokiu būdu (atitinkamai 3,69 atvejo ir 2,87 atvejo iš 100 asmenų per 1 stebėjimo metus). Paminėtina, jog dauguma pakartotinai užsikrėtusių HCV infekcija tiriamųjų yra ŠNV (sergamumas 3,9 atvejo iš 100 asmenų per stebėjimo 1 metus). Taip pat 2,5 karto didesnis sergamumas HCV reinfekcija nustatytas tarp ŽIV koinfekuotų asmenų. Pažymėtina, jog 12,7 % reinfekcijos atvejų įvyko kalint. Kiti asmenys, kuriems nustatyta HCV reinfekcija, stebėjimo laikotarpiu buvo baigę bausmę, o HCV reinfekcija nustatyta kito įkalinimo laikotarpiu [13]. Pakartotinio užsikrėtimo HCV atvejai laisvės atėmimo metu kelia diskusiją dėl nelegalaus narkotikų vartojimo įkalinimo įstaigose bei skatina svarstyti, ar kalėjimų sektoriuje taikytinos prevencijos programos.

Siekiant išsiaiškinti HCV reinfekcijos paplitimo kalėjimuose priežastis, atliktas kokybinis tyrimas. Jo duomenimis, viena iš reinfekcijos priežasčių yra narkotikų vartojimas gydymo metu ar po jo. Taip pat tyrėjai nustatė, jog narkotinės medžiagos nelegaliai vartojamos ir įkalinimo laikotarpiu [13]. Narkotinės bei psichotropinės medžiagos įkalinimo įstaigose yra nelegalios, todėl jų vartojimui naudotinos sterilios priemonės taip pat tampa neprieinamos, taigi susidaro palankios sąlygos dalytis priemonėmis su kitais įkalintais asmenimis. Žalos mažinimo priemonių trūkumas kalėjimuose akivaizdžiai rodo esamos problemos nepripažinimą ir neleidžia užkirsti kelio HCV reinfekcijai [28].

Dėl didelio HCV infekcijos paplitimo, uždaros bendruomenės, nelegalaus narkotikų vartojimo bei žalos mažinimo priemonių trūkumo įkalinimo įstaigose yra didelė rizika pakartotinai susirgti HCV infekcija, o ši toliau gali plisti ir visuomenėje. Buvimas įkalinimo įstaigoje sudaro palankias sąlygas lengvai pasiekti rizikos asmenų grupę ir suteikti jai pagalbą, kartu sumažinti HCV infekcijos rezervuarus ir reinfekcijos riziką.

HCV reinfekcijos prevencija ir tęstinė priežiūra

Siekiant įgyvendinti PSO iškeltus tikslus eliminuoti HCV, būtina visą dėmesį sutelkti į asmenis, kurie aktyviai perduoda infekciją kitiems ir taip padidina ar palaiko tą patį HCV infekcijos paplitimo lygį visuomenėje. Tai skatina taikyti ir mikroeliminacijos strategiją – identifikuoti didžiausios rizikos grupes bei pogrupius ir aktyviai naudoti sergamumą HCV reinfekcija mažinančias priemones tiek individo, tiek visuomenės lygmeniu [29].

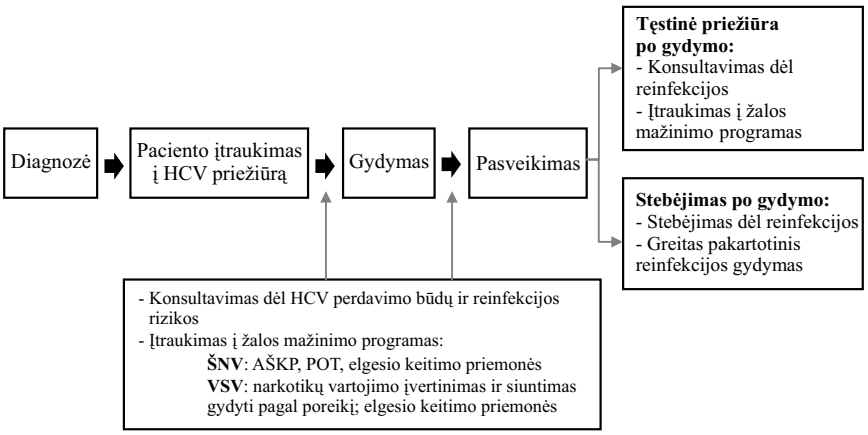
Pirmiausia svarbu pažymėti, jog HCV reinfekcija neturėtų būti laikoma prieš tai taikyto gydymo nesėkme [30]. Priešingai, reinfekcijos nustatymas turėtų būti laikomas specifinės populiacijos gydymo rodikliu [6]. Taip pat rizikos veiksnių turintys asmenys neturėtų būti diskriminuojami ski-

riant gydymą. Vadinasi, gydymo neskyrimas dėl esamų rizikos veiksnių nėra pateisinamas. Kadangi kai kurie sveikatos priežiūros specialistai yra linkę stigmatizuoti (ypač ŠNV) bei neskirti gydymo dėl jo brangumo ir didelės reinfekcijos tikimybės [30], šią bendruomenę reikėtų šviesti HCV reinfekcijos tema.

Paciento vertinimą reikėtų pradėti nuo individualių reinfekcijos rizikos veiksnių identifikavimo, kuris leidžia tikslingai parinkti bei pasiūlyti tinkamiausias elgsenos keitimo intervencijas bei žalos mažinimo strategijas, taip sumažinant HCV reinfekcijos riziką (3 pav.) [12]. Pirmą kartą diagnozavus ligą rekomenduojama suteikti informaciją bei konsultuoti atsižvelgiant į paciento rizikos veiksnius, teikti informaciją apie HCV reinfekcijos riziką bei perdavimo būdus [14]. Pabrėžiama, jog švirkščiamųjų narkotikų vartojimo riziką turintiems asmenims suteikiama informacija apie saugų narkotikų vartojimą, o VSV – apie saugius lytinius santykius bei riziką, susijusią su rekreacinių narkotikų vartojimu. Literatūros duomenimis, elgsenos keitimo intervencijos 27 % sumažina nesaugių analinių santykių tikimybę tarp VSV [31].

Norint pasiekti ilgalaikius rezultatus, vien gydyti HCV infekcija užsikrėtusius asmenis nepakanka, todėl rekomenduojama teikti integruotą priežiūrą, kuri leidžia kompleksiškai pažvelgti į ligą ir spręsti gretutines problemas [32]. Literatūros duomenimis, gydant šiuos asmenis turėtų būti atsižvelgiama į priklausomybę nuo alkoholio, psichikos sveikatos būklę bei socialinius veiksnius (pvz., benamystę [33]), kurie gali daryti įtaką rizikingos veiklos tęsimui [9]. Pastebėta, jog psichikos sveikatos priežiūros paslaugas gaunantys asmenys turi mažesnę riziką pakartotinai užsikrėsti HCV [8]. Tokie veiksniai kaip socialinių įgūdžių trūkumas, gyvenamosios vietos neturėjimas daro įtaką HCV reinfekcijai, nes asmenys yra neįgiję priemonių ir žinių, kaip keisti savo gyvenimo būdą, ir vėl grįžta prie senų žalingų įpročių. Integruotos pagalbos, kurią teiktų daugiaprofilinė komanda, modelis leistų įvairiapusiškai padėti pacientui, taip sumažinant HCV reinfekcijos riziką ir išsaugant gydymo suteiktą naudą.

Itin veiksmingos yra žalos mažinimo strategijos (angl. *harm reduction*),



3 pav. **HCV prevencijos priemonių taikymo ir tęstinės priežiūros algoritmas.** Adaptuota pagal Falade-Nwulia *et al.* [12].
ŠNV – švirkščiamųjų narkotikų vartotojai; VSV – vyrai, santykiaujantys su vyrais; AŠKP – adatų ir švirkštų keitimo programa; POT – pakaitinė opioidų terapija
Fig. 3. **Algorithm of HCV preventive measures and continued care.** Adapted from Falade-Nwulia *et al.* [12].
ŠNV – intravenous drug users; VSV – men who have sex with men; AŠKP – needle and syringe exchange programme; POT – opioid substitution therapy

kurias sudaro programos, nuostatos bei veikla siekiant sumažinti nenorinčių ar negalinčių nutraukti rizikingos elgsenos asmenų patiriamą žalą [32]. Viena iš jų yra adatų ir švirkštų keitimo programa, kuri suteikia priklausomiems asmenims prieigą prie sterilių narkotikų vartojimo priemonių ir taip sumažina užterštų krauju priemonių dalijimąsi tarp narkotikų vartotojų [32]. Šios programos teikiama nauda aktuali ir ŽIV užsikrėtusių VSV grupei, praktikuojančiai rekreacinį narkotikų vartojimą lytinių santykių metu [24]. Manoma, jog adatų ir švirkštų keitimo programa 23 % sumažina HCV užsikrėtimo riziką [34]. Kita efektyvi žalos mažinimo priemonė yra POT. Įrodyta, jog ŠNV, kuriems taikoma POT, yra mažiau linkę pakartotinai užsikrėsti HCV [9]. Mokslinių šaltinių duomenimis, POT 50 % sumažina HCV infekcijos riziką [34]. Šių dviejų minėtų žalos mažinimo priemonių derinys yra efektyvesnis ir 71 % sumažina HCV infekcijos tikimybę. Įvertinus šalių, kuriose labai paplitusios žalos mažinimo programos ir jos yra lengvai prieinamos, patirtį, galima daryti išvadą, jog HCV sergamumą galima sumažinti, tačiau jo eliminuoti nepavyksta. Siekiant trečdaliu sumažinti HCV sergamumą, reikėtų, jog 60 % ŠNV būtų įtraukti į žalos mažinimo programas (adatų ir švirkštų keitimo programą ir POT) bent 15 metų laikotarpiui [6]. Taigi, labai svarbu kuo plačiau paskleisti šias programas. Pagal EASL rekomendacijas, visiems ŠNV (tarp jų ir kalintiems) turi būti suteikta prieiga prie tokių žalos mažinimo programų kaip POT bei adatų ir švirkštų keitimo programa. Jų trūkumas kalėjimuose neleidžia išvengti HCV reinfekcijos, nes uždaroje patalpoje kalintys asmenys nelegaliam narkotikų vartojimui naudojasi tomis pačiomis priemonėmis, o su jomis dalinasi ir krauju plintančiomis infekcijomis. Šie veiksniai lemia HCV reinfekcijos rizikos didėjimą [28]. Skatintina diegti minėtas žalos mažinimo programas įkalinimo įstaigose, siekiant sumažinti HCV reinfekcijos plitimą. Lietuvos įkalinimo įstaigose POT yra prieinama tik asmenims, kuriems ši programa pradėta taikyti iki įkalinimo, o adatų ir švirkštų keitimo programa yra neprieinama dėl narkotikų vartojimo kriminalinės reikšmės[1].

Literatūroje aprašomos bendruomenės lygmeniu taikomos HCV reinfekcijos prevencijos priemonės [12]. HCV infekcija yra labai paplitusi ŠNV bendruomenėse, kurias sieja narkotikų vartojimo partnerystė ir dalijimasis bendromis priemonėmis [35]. Stebint šią tendenciją buvo pasiūlyta „Gydyk draugą“ strategija, kuria skatinama identifikuoti ŠNV narkotikų vartojimo partnerius ir taip nutraukti viruso plitimo grandinę toje bendruomenėje [36]. „Gydyk draugą“ strategiją galima taikyti ir lytiniu būdu pakartotinai užsikrėtusiems asmenims, stengiantis identifikuoti jų lytinius partnerius.

[1] Remiantis 2020 m. balandžio 28 d. Kalėjimų departamento prie Lietuvos Respublikos teisingumo ministerijos Sveikatos priežiūros skyriaus vyriausiojo specialisto pateiktais atsakymais pagal baigiamojo darbo autorės pateiktus klausimus: (a) „Kokios prevencinės priemonės taikomos Lietuvos kalėjimuose siekiant sumažinti HCV infekcijos plitimą?“; (b) „Ar Lietuvos kalėjimuose kalintys asmenys turi prieigą prie adatų ir švirkštų dalinimo programos? Ar ši programa veikia Lietuvos kalėjimuose?“; (c) „Ar Lietuvos kalėjimuose kalintys asmenys turi prieigą prie pakaitinės opioidų terapijos?“.

Pabrėžiama, jog po gydymo pasiekus SVA paciento priežiūra nesibaigia [12]. Suvokiant, jog HCV reinfekcija yra galima ir tikėtina, pacientai turi būti stebimi (3 pav.). EASL rekomenduoja stebėti besitęsiančios rizikingos elgsenos ŠNV bei VSV tiriant HCV-RNR 2 kartus per metus (nesant galimybės – 1 kartą), o ŠNV siūlytina tirti ir po kiekvieno didelės rizikos epizodo [16]. Deja, ŠNV stebėjimo po gydymo rodikliai nėra patenkinami. Tyrimų duomenimis, tik 2/3 (61 %) yra tiriami bent 1 kartą po gydymo per 4,5 metų [37]. Vokiečių atlikto tyrimo duomenimis, pateikiamos rekomendacijos dėl didelės rizikos grupių stebėjimo intervalų kiek skiriasi nuo EASL rekomendacijų: siūloma HCV-RNR tirti kas 3–6 mėn. po sėkmingo pradinės infekcijos gydymo pasiekto SVA, o po reinfekcijos – kas 3 mėn. [14]. Patvirtinus HCV reinfekciją, rekomenduojama taikyti gydymą po 3 mėn. (šis periodas paliekamas tikintis savaiminio pasveikimo) [16]. Greitas reinfekcijos nustatymas ir taikomas gydymas užkerta kelią toliau plisti infekcijai bendruomenėje ir taip prisideda prie PSO iškeltų HCV eradikacijos tikslų.

Apibendrinant darytina išvada, jog rizikos grupių ir joms įtaką darančių veiksnių identifikavimo, prevencijos ir tęstinės priežiūros priemonių taikymo nauda asmenims, priklausantiems didelės rizikos grupėms, yra neabejotina ir itin reikšminga siekiant sumažinti sergamumą HCV reinfekcija.

REZULTATŲ APTARIMAS

Aprašyti klinikiniai atvejai leidžia vertinti HCV reinfekcijai būdingų demografinių rodiklių, rizikos veiksnių ir trukmės nuo pasveikimo iki reinfekcijos tendencijas. Šie duomenys kartu su literatūros palyginimais pateikiami 15 lentelėje. Mokslinės literatūros šaltiniai bei aprašyti atvejai patvirtina, jog HCV reinfekcija dažnesnė vyrams, taip pat jaunesnio amžiaus asmenims, gimusiems po 1975 metų [8, 9]. Ši tendencija būdinga ir mūsų aprašytiems klinikiniams atvejams.

Rizikos veiksnių (priklausomybės nuo narkotikų ir alkoholio, specifinių gretutinių ligų ir socialinių problemų) veikiamos grupės turi didesnę riziką pakartotinai užsikrėsti HCV. Iš mūsų pateiktų atvejų labiausiai paplitęs rizikos veiksnys yra švirkščiamųjų narkotikų vartojimas. Nors visi analizuoti asmenys yra ŠNV, tačiau tik pusė jų buvo gydomi POT. Įrodyta, jog žalos mažinimo programos, pavyzdžiui POT, itin sumažina reinfekcijos tikimybę [10, 11], todėl, siekiant sumažinti minėto rizikos veiksnio įtaką šios grupės asmenų reinfekcijai, būtina plačiai taikyti prevencijos, ypač žalos mažinimo, priemones.

Literatūroje aprašoma, jog tokios gretutinės ligos kaip priklausomybė nuo alkoholio, taip pat psichikos sveikatos sutrikimai didina riziką pakartotinai užsikrėsti HCV [8, 9, 12]. Remiantis aprašytais atvejais, pusė asmenų turi priklausomybę nuo alkoholio, o trečdalis – psichikos sveikatos sutrikimų istoriją. Gretutinių ligų įtaka reinfekcijai rodo, jog šias ligas reikia gydyti. Siūlytina integruoti priklausomybės nuo alkoholio bei psichikos sveikatos sutrikimų gydymą į HCV gydymo ir priežiūros modelį, kad būtų galima pasiekti didžiausią naudą gydant LHC ir sumažinti HCV reinfekcijos riziką.

Iš mūsų aprašytųjų du asmenys yra kalėję. Mokslinė literatūra patvirtina, jog įkalinimo įstaigose yra didelė rizika užsikrėsti HCV infekcija pirmą kartą ar pakartotinai [13], o pagrindinis rizikos veiksnys šiose įstaigose yra ŠNV [13]. Kalėjimai sudaro itin palankias sąlygas, nes čia susikaupia didelės HCV užsikrėtusių asmenų grupės. Taigi integruota pagalba suteikiant gydymą bei skiriant prevencijos priemones galėtų labai sumažinti pakartotinio užsikrėtimo HCV riziką. Visgi šia galimybe nepasinaudojama. Hep-CORE tyrimo duomenimis, 84 % Europos šalių skiria LHC gydymą įkalinimo įstaigose, 44 % suteikia galimybę skirti POT visoje šalyje be apribojimų ir tik 8 % šalių adatų ir švirkštų keitimo programa yra oficialiai prieinama visose įkalinimo įstaigose [38]. Lietuvoje POT yra prieinama tik asmenims, pradėjusiems terapiją prieš įkalinimą, o adatų ir švirkštų keitimo programa yra neprieinama, nes narkotikų vartojimas Lietuvos įkalinimo įstaigose yra draudžiamas[2]. Kadangi šiose įstaigose yra paplitęs nelegalių narkotikų vartojimas, didėja tikimybė dalytis adatomis ir kitomis priemonėmis. Siūlytina pripažinti HCV infekcijos plitimo problemą įkalinimo įstaigose ir pasinaudoti palankiomis aplinkybėmis pasiekti asmenis ir teikti integruotas HCV infekcijos gydymo ir prevencijos priemones, mažinančias pakartotinių užsikrėtimų tikimybę.

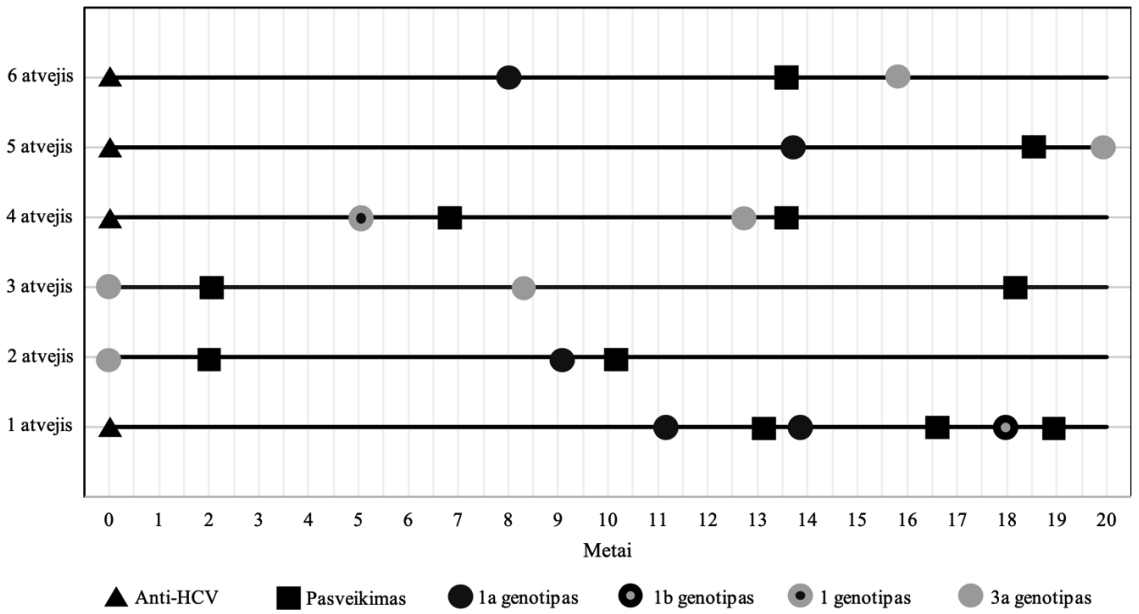
Nors nė vienu iš aprašytų atvejų ŽIV koinfekcija nenustatyta, tačiau ŽIV užsikrėtę asmenys turi didesnę riziką užsikrėsti HCV negu neužsikrėtusieji [7]. Vakarų Europoje didžiausias sergamumas HCV reinfekcija pastebimas ŽIV užsikrėtusiųjų VSV bendruomenėje [14]. Pateiktuose atvejo aprašymuose asmenų lytinė tapatybė nebuvo vertinta. Visgi literatūroje skelbiami dideli reinfekcijos rodikliai rodo išliekančią rizikingą elgseną, todėl skatintina vertinti HCV sergančių asmenų lytinę tapatybę ir prireikus taikyti prevencijos priemones, kurios sumažintų tęsiamos rizikingos elgsenos žalą, o kartu ir HCV reinfekcijos riziką.

Literatūros duomenimis, HCV reinfekcija yra aptinkama per 1,5–5,4 metų (mediana 3 metai) po pirmojo pasveikimo [8]. Mūsų atveju šis intervalas buvo platesnis ir siekė 21–444 savaites (0,4–8,5 m.) nuo pasiekto po gydymo SVA iki HCV reinfekcijos nustatymo (žr. 4 pav.). Ilgas laiko tarpas nuo pasveikimo iki pakartotinės HCV infekcijos aptikimo patvirtina, jog gydymo pabaiga dar nereiškia paciento priežiūros pabaigos. Teikiama tęstinė priežiūra leidžia anksti diagnozuoti ir skirti gydymą taip sumažinant galimą ligos plitimą visuomenėje. Taip pat šios tęstinės priežiūros metu teikiama integruota pagalba sprendžiant pacientų socialines problemas sumažintų rizikingos elgsenos pasikartojimo tikimybę [12].

Visais aprašytais atvejais pastebėta, jog pacientai yra nelinkę įsitraukti į sveikatos priežiūros sistemą bei sistemingai laikytis lankymosi pas gydytoją rekomendacijų. Pažymėtina, jog paciento informavimą apie HCV infekciją ir apsilankymą pas infektologą skiria ilgi laiko tarpai, kartais siekiantys net 10 metų. Tai gali sukelti itin didelę infekcijos plitimo visuomenėje riziką. Manoma, jog integruotos, daugiaprofilinės HCV priežiūros modelis padėtų išspręsti ar bent sumažinti šią problemą, nes pacientai per vieną apsilankymą būtų visapusiškai įtraukti į HCV priežiūros sistemą, kartu gydomos gretutinės ligos, priklausomybės ir padedamos spręsti socialinės problemos [32]. Siūlytina organizuoti patogios lokalizacijos, integruotos ir daugiaprofilinės HCV priežiūros komandos veiklą siekiant įtraukti pacientą į HCV priežiūros sistemą ir sumažinti dėl jo pasyvumo praleistų apsilankymų pas gydytoją infektologą skaičių.

HCV reinfekcijos paplitimui sumažinti būtina aktyviai spręsti pacientų problemas, dėl kurių kyla pavojus pakartotinai užsikrėsti. Brangus HCV gydymas praras dalį savo teikiamos naudos, jei nebus siekiama suvaldyti reinfekcijos riziką didinančių veiksnių. Daugiaprofilinės komandos teikiamos integruotos priežiūros sistema galėtų įtraukti HCV pacientus, visa-

[2] Žr. 1 išnašą.



4 pav. **Laiko juostos, demonstruojančios laiką po hepatito C viruso infekcijos gydymo pasiekto stabilaus virusologinio atsako iki hepatito C viruso reinfekcijos**
Fig. 4. **Timeline representing the time from post-treatment achieved sustained virological response until reinfection with hepatitis C virus**

pusiškai juos gydyti ir taip sumažinti reinfekcijos riziką.

IŠVADOS

1. Hepatito C viruso reinfekcija būdingesnė vyrams bei asmenims, gimusiems 1975 metais ir vėliau. Mūsų aprašytais atvejais labiausiai paplitęs rizikos veiksnys – švirkščiamųjų narkotikų vartojimas. Hepatito C viruso reinfekcija buvo aptikta praėjus 21–444 savaitėms po gydymo pasiekto stabilaus virusologinio atsako.

2. Siekiant sumažinti sergamumą hepatito C viruso reinfekcija, itin svarbu identifikuoti didelės rizikos grupes bei stengtis modifikuoti joms būdingą rizikingą elgseną arba sumažinti su šia elgsena siejamą žalą. Literatūros duomenimis, pagrindinės hepatito C viruso reinfekcijos rizikos grupės yra švirkščiamųjų narkotikų vartotojai, su vyrais santykiaujantys vyrai ir įkalinti asmenys.

3. Integruotos priežiūros modelis pasitelkiant daugiaprofilines komandas leidžia įtraukti pacientą į užsikrėtusiųjų hepatito C virusu priežiūros sistemą, įvairiapusiškai gydyti ir plačiai spręsti hepatito C viruso reinfekcijos rizikos didėjimo problemas ir taip ilgam sumažinti pakartotinio užsikrėtimo tikimybę bei išsaugoti gydymo suteiktą naudą. Hepatito C viruso reinfekcijos gydymas nesibaigia pasveikimu – pacientams turi būti teikiama tęstinė priežiūra. ◆

Gauta: 2020 03 05
Priimta spaudai: 2020 03 30

Summary

REINFECTION WITH HEPATITIS C VIRUS: CLINICAL CASE REPORTS AND LITERATURE REVIEW

Gintarė Ulianskaitė, Ligita Jančorienė

Background. World Health Organisation has set an ambitious goal to diagnose 90% of those infected with hepatitis C virus infection by 2030, reduce the incidence by 80% and decrease the mortality associated with hepatitis C virus infection by 65%. However, the possibility of reinfection with hepatitis C virus after successful treatment prevents the elimination of the infection. It is essential to identify high-risk groups and to take preventive and continued care measures that can tackle the reinfection of the hepatitis C virus, thereby contributing to a decrease in morbidity and mortality.

Clinical cases. Six clinical cases of reinfection with hepatitis C virus have been described. The patients were 28–41 years-old, with the majority being male. All patients were injecting drug users, 3 were treated for opioid addiction, 2 patients were treated for alcohol addiction, 2 were in prison. Primary reinfection was diagnosed to 5 patients, while secondary reinfection – to 1 patient. The time from the sustained virologic response to reinfection ranged from 21 to 444 weeks. Most patients visited health care facilities on an irregular basis, did not follow the recommendations of alcohol consumption or drug use. Their social problems remained unresolved.

Conclusions. Prior research suggests that the high-risk group of reinfection with hepatitis C virus includes injecting drug users, Human Immunodeficiency Virus-positive men who have sex with men and prisoners. The application of preventive measures and continued care after the treatment of chronic hepatitis C are essential measures to eliminate the risk of reinfection with hepatitis C virus.

Keywords: hepatitis C virus, reinfection with hepatitis C virus, chronic hepatitis C, sustained virologic response.

LITERATŪRA

1. Lingala S, Ghany MG. Natural history of hepatitis C. Gastroenterol Clin North Am 2015; 44(4): 717–34.
2. Basit H, Tyagi I, Koirala J. Hepatitis C. StatPearls Publishing, 2020. Internetinė prieiga: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430897/ [žiūrėta 2020 m. kovo 2 d.].
3. Polaris Observatory HCV Collaborators. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2(3): 161–76.
4. Ara AK, Paul JP. New direct-acting antiviral therapies for treatment of chronic hepatitis C virus infection. Gastroenterol Hepatol 2015; 11(7): 458–66.
5. World Health Organisation. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis, 2016. Internetine prieiga: http://www.who.int/hepatitis/

strategy2016-2021/ghss-hep/en/ [žiūrėta 2020 m. kovo 2 d.].
6. Midgard H, Weir A, Palmateer N, Lo Re V, Pineda JA, Macas J, et al. HCV epidemiology in high-risk groups and the risk of reinfection. J Hepatol 2016; 65(1 Suppl): S33–45.
7. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of late relapse or reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2016; 62(6): 683–94.
8. Islam N, Krajden M, Shoveller J, Gustafson P, Gilbert M, Buxton JA, et al. Incidence, risk factors, and prevention of hepatitis C reinfection: a population-based cohort study. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017; 2(3): 200–10.
9. Rossi C, Butt ZA, Wong S, Buxton JA, Islam N, Yu A, et al. Hepatitis C virus reinfection after successful treatment with direct-acting antiviral therapy in a large population-based cohort. J Hepatol 2018; 69(5): 1007–14.
10. Aspinall EJ, Corson S, Doyle JS, Grebely J, Hutchinson SJ, Dore GJ, et al. Treatment of hepatitis C virus infection among people who are actively injecting drugs: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis 2013; 57(Suppl 2): S80–9.
11. Hajarizadeh B, Cunningham EB, Valerio H, Martinello M, Law M, Janjua NZ, et al. Hepatitis C reinfection after successful antiviral treatment among people who inject drugs: a meta-analysis. J Hepatol 2020; 72(4): 643–57.
12. Falade-Nwulia O, Sulkowski MS, Merkow A, Latkin C, Mehta SH. Understanding and addressing hepatitis C reinfection in the oral direct-acting antiviral era. J Viral Hepat 2018; 25(3): 220–7.
13. Marco A, Guerrero RA, Vergara M, Gallego C, Solé C, Planella R, et al. Reinfection in a large cohort of prison inmates with sustained virological response after treatment of chronic hepatitis C in Catalonia (Spain), 2002–2016. Int J Drug Policy 2019; 72: 189–94.
14. Ingiliz P, Martin TC, Rodger A, Stellbrink H-J, Mauss S, Boesecke C, et al. HCV reinfection incidence and spontaneous clearance rates in HIV-positive men who have sex with men in Western Europe. J Hepatol 2017; 66(2): 282–7.
15. Midgard H, Bjøro B, Mæland A, Konopski Z, Kileng H, Damås JK, et al. Hepatitis C reinfection after sustained virological response. J Hepatol 2016; 64(5): 1020–6.
16. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol 2018; 69(2): 461–511.
17. Larney S, Grebely J, Hickman M, De Angelis D, Dore GJ, Degenhardt L. Defining populations and injecting parameters among people who inject drugs: implications for the assessment of hepatitis C treatment programs. Int J Drug Policy 2015; 26(10): 950–7.
18. Latham NH, Doyle JS, Palmer AY, Vanhommerig JW, Agius P, Goutzamanis S, et al. Staying hepatitis C negative: a systematic review and meta-analysis of cure and reinfection in people who inject drugs. Liver Int 2019; 39(12): 2244–60.
19. Valencia J, Alvaro-Meca A, Troya J, Cuevas G, Gutiérrez J, Morro A, et al. High rates of early HCV reinfection after DAA treatment in people with recent drug use attended at mobile harm reduction units. Int J Drug Policy 2019; 72: 181–8.
20. Martinello M, Grebely J, Petoumenos K, Gane E, Hellard M, Shaw D, et al. HCV reinfection incidence among individuals treated for recent infection. J Viral Hepat 2017; 24(5): 359–70.
21. Platt L, Easterbrook P, Gower E, McDonald B, Sabin K, McGowan C. Prevalence and burden of HCV co-infection in people living with HIV: a global systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis 2016; 16(7): 797–808.
22. Rossi C, Butt ZA, Darvishian M, Wong S, Yu A, Alvarez M, et al. SAT-261-Elevated HCV reinfection rates after cure on spontaneous clearance among HIV-infected and uninfected men who have sex with men. J Hepatol 2019; 70(1): e749.
23. Lockart I, Matthews GV, Danta M. Sexually transmitted hepatitis C infection: the evolving epidemic in HIV-positive and HIV-negative MSM. Curr Opin Infect Dis 2019; 32(1): 31–7.
24. Martin TCS, Rauch A, Salazar-Vizcaya L, Martin NK. Understanding and addressing hepatitis C virus reinfection among men who have sex with men. Infect Dis Clin North Am 2018; 32(2): 395–405.
25. Nijmeijer BM, Koopsen J, Schinkel J, Prins M, Geijtenbeek TB. Sexually transmitted hepatitis C virus infections: current trends, and recent advances in understanding the spread in men who have sex with men. J Int AIDS Soc 2019; 22(Suppl 6): e25348.
26. Salazar-Vizcaya L, Kouyos RD, Zahnd C, Wandeler G, Battegay M, Darling KEA, et al. Hepatitis C virus transmission among human immunodeficiency virus-infected men who have sex with men: modeling the effect of behavioral and treatment interventions. Hepatol Baltim Md 2016; 64(6): 1856–69.
27. Dolan K, Wirtz AL, Moazen B, Ndeffo-Mbah M, Galvani A, Kinner SA, et al. Global burden of HIV, viral hepatitis, and tuberculosis in prisoners and detainees. Lancet Lond Engl 2016; 388(10049): 1089–102.
28. Lafferty L, Rance J, Grebely J, Lloyd AR, Dore GJ, Treloar C, et al. Understanding facilitators and barriers of direct-acting antiviral therapy for hepatitis C virus infection in prison. J Viral Hepat 2018; 25(12): 1526–32.
29. Lazarus JV, Wiktor S, Colombo M, Thursz M, EASL International Liver Foundation. Micro-elimination – a path to global elimination of hepatitis C. J Hepatol 2017; 67(4): 665–6.
30. Asher AK, Portillo CJ, Cooper BA, Dawson-Rose C, Vlahov D, Page KA. Clinicians' views of hepatitis C virus treatment candidacy with direct-acting antiviral regimens for people who inject drugs. Subst Use Misuse 2016; 51(9): 1218–23.
31. Johnson WD, Diaz RM, Flanders WD, Goodman M, Hill AN, Holtgrave D, et al. Behavioral interventions to reduce risk for sexual transmission of HIV among men who have sex with men. Cochrane Database Syst Rev 2008; (3): CD001230.
32. Martinello M, Dore GJ, Matthews GV, Grebely J. Strategies to reduce hepatitis C virus reinfection in people who inject drugs. Infect Dis Clin North Am 2018; 32(2): 371–93.
33. Craine N, Hickman M, Parry JV, Smith J, Walker AM, Russell D, et al. Incidence of hepatitis C in drug injectors: the role of homelessness, opiate substitution treatment, equipment sharing, and community size. Epidemiol Infect 2009; 137(9): 1255–65.
34. Platt L, Reed J, Minozzi S, Vickerman P, Hagan H, French C, et al. Effectiveness of needle/syringe programmes and opiate substitution therapy in preventing HCV transmission among people who inject drugs. Cochrane Database Syst Rev 2016; 2016(1).
35. Hellard M, Rolls DA, Sacks-Davis R, Robins G, Pattison P, Higgs P, et al. The impact of injecting networks on hepatitis C transmission and treatment in people who inject drugs. Hepatol Baltim Md 2014; 60(6): 1861–70.
36. Hellard M, McBryde E, Sacks Davis R, Rolls DA, Higgs P, Aitken C, et al. Hepatitis C transmission and treatment as prevention – the role of the injecting network. Int J Drug Policy 2015; 26(10): 958–62.
37. Weir A, McLeod A, Innes H, Valerio H, Aspinall EJ, Goldberg DJ, et al. Hepatitis C reinfection following treatment induced viral clearance among people who have injected drugs. Drug Alcohol Depend 2016; 165: 53–60.
38. Bielen R, Stumo SR, Halford R, Werling K, Reic T, Stöver H, et al. Harm reduction and viral hepatitis C in European prisons: a cross-sectional survey of 25 countries. Harm Reduct J 2018; 15(1): 25.