

VILNIAUS UNIVERSITETAS

Samanta
GRUBYTĖ

Hepatito C infekcijos epidemiologiniai dėsningumai ir rizikos veiksniai Lietuvoje

DAKTARO DISERTACIJOS SANTRAUKA

Medicinos ir sveikatos mokslai,
visuomenės sveikata (M 004)

VILNIUS 2022

Disertacija rengta 2015-2021 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakultete.

Moksliniai vadovai:

prof. dr. Kęstutis Žagminas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, visuomenės sveikata – M 004). Nuo 2015-10-01 iki 2019-10-14.

prof. dr. Ligita Jančorienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, visuomenės sveikata – M 004, medicina – M 001). Nuo 2019-10-15 iki 2021-07-13.

Mokslinis konsultantas – prof. habil. dr. Arvydas Ambrozaitis (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001).

Gynimo taryba:

Pirmininkas – prof. dr. Rimantas Stukas (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, visuomenės sveikata – M 004).

Nariai:

Prof. dr. Limas Kupčinskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

Prof. dr. Liudmila Viksna (Rygos Stradinio universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, medicina – M 001),

Doc. dr. Giedrė Smailytė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, visuomenės sveikata – M 004),

Dr. Rolanda Valintėlienė (Vilniaus universitetas, medicinos ir sveikatos mokslai, visuomenės sveikata – M 004).

Disertacija ginama viešame Gynimo tarybos posėdyje 2022 m. lapkričio mėn. 25 d. 13.00 val. Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto 203 auditorijoje. Adresas: M. K. Čiurlionio g. 21/27, 203 aud., Vilnius, Lietuva), tel. +370 239 8700; el. paštas mf@mf.vu.lt

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje ir VU interneto svetainėje adresu:

<https://www.vu.lt/naujienos/ivykiu-kalendorius>

VILNIUS UNIVERSITY

Samanta
GRUBYTĖ

Epidemiological patterns and risk factors of hepatitis C infection in Lithuania

SUMMARY OF DOCTORAL DISSERTATION

Medical and Health Sciences,
Public Health (M 004)

VILNIUS 2022

The dissertation was prepared between 2015 and 2021 in the Vilnius University Faculty of Medicine.

Academic supervisor – Prof. Dr. Kęstutis Žagminas (from 1st of October 2015 until 14th of October 2019) (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Public Health – M 004).

Academic supervisor – Prof. Dr. Ligita Jančorienė (from 15th of October 2019 until 13th of July 2021) (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Public Health – M 004, Medicine – M 001).

Academic consultant – Prof. Habil. Dr. Arvydas Ambrozaitis (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001).

This doctoral dissertation will be defended in a public/closed meeting of the Dissertation Defence Panel:

Chairman – Prof. Dr. Rimantas Stukas (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Public Health – M 004).

Members:

Prof. Dr. Limas Kupčinskas (Lithuanian University of Health Sciences, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001),

Prof. Dr. Liudmila Viksna (Rigas Stradins University, Medical and Health Sciences, Medicine – M 001),

Assoc. Prof. Dr. Giedrė Smailytė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Public Health – M 004),

Dr. Rolanda Valintėlienė (Vilnius University, Medical and Health Sciences, Public Health – M 004).

The dissertation shall be defended at a public meeting of the Dissertation Defence Panel at 13.00 hour on 25th November 2022 in 203 Room of the Vilnius University Faculty of Medicine.

Address: M. K. Čiurlionio street 21/27, Room No. 203, Vilnius, Lithuania
Tel. +370 239 8700; e-mail: mf@mf.vu.lt

The text of this dissertation can be accessed at the Vilnius University library, as well as on the website of Vilnius University:
www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendarius

1. ĮVADAS

Hepatito C viruso (HCV) infekcija yra ne tik svarbi asmens sveikatos problema, pasireiškianti kepenų uždegimo bei randėjimo (fibrozės) požymiais, galinti sukelti kepenų cirozę ar pirminį kepenų vėžį (HCC), bet ir labai reikšminga visuomenės sveikatos problema, nes sutrikdydama užsikrėtusiojo asmens gyvenimo kokybę, lemia socialinius bei ekonominius šalių gerovės pokyčius visame pasaulyje. HCV yra užsikrėtę apie 58 mln. (46 mln. – 76 mln.) žmonių visame pasaulyje, kasmet pasaulyje užregistruojama apie 1,5 mln. naujų užsikrėtimo atvejų. Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis virusinis hepatitas yra septinta pagal dažnumą mirties priežastis pasaulyje nuo kurios mirtingumas vis dar didėja. 2019 m. nuo HCV infekcijos sukeltų priežasčių mirė apie 290 000 žmonių, daugiausia nuo kepenų cirozės ir kepenų ląstelių karcinomos (pirminio kepenų vėžio). Apie 30 proc. (15-45 proc.) užsikrėtusių asmenų per 6 mėnesius nuo užsikrėtimo savaime pasveiksta be jokio gydymo. Likusieji 70 proc. (55-85 proc.) ūminio hepatito C atvejų pereina į lėtinę ligos formą, ilgai negydant, liga gali progresuoti į kepenų cirozę arba pirminį kepenų vėžį. Svarbu pabrėžti, kad kadangi daugiau kaip du trečdaliai ūmių HCV infekcijos atvejų paprastai būna besimptomiai, tikrasis hepatito C viruso infekcijos atvejų skaičius gali būti net šešis kartus didesnis nei oficialiai nurodoma. Lėtine HCV infekcija užsikrėtusių asmenų rizika susirgti kepenų ciroze per 20 metų svyruoja nuo 15 iki 30 proc. HCV infekcija yra pagrindinė kepenų fibrozės ir cirozės priežastis, dėl kurios gerokai padidėja HCC išsivystymo rizika. Be to, PSO prognozuoja, kad per ateinančius dešimt metų mirčių skaičius dėl lėtinio hepatito C komplikacijų didės, jei nebus imtasi veiksmingų priemonių infekcijos eliminacijai užtikrinti, kad būtų išaiškinti infekcijos nešiotojai, ištirti didžiausių rizikos grupių asmenys, integruoti į gydymą ir pasiekta ilgalaikė stabili virusologinė remisija [1, 2].

Nors vis dar trūksta patikimų HCV infekcijos epidemiologinės stebėsenos duomenų, Europos ligų prevencijos ir kontrolės centras pažymi, kad HCV infekcijos dalis bendroje virusinių hepatitų etiologinėje struktūroje pastarąjį dešimtmetį sparčiai didėja. Šis virusinių hepatitų etiologinės struktūros pokytis yra glaudžiai susijęs su svarbiausiais šių dienų virusinių hepatitų plitimo veiksniais. Lietuvoje kasmet užregistruojama apie 40-60 naujų ūminės HCV infekcijos atvejų. Verta paminėti, kad daugiau nei pusė HCV infekcijos atvejų yra besimptomiai ir lieka nedidžiosios, o tai reiškia, kad tikrasis naujų atvejų skaičius yra daug didesnis. Tarp rizikos veiksnių dominuoja švirkščiamųjų narkotikų vartojimas (ŠNV), tačiau pacientų, kurių užsikrėtimo priežastys lieka nežinomos, dalis taip pat didėja [3].

Kitas veiksnys lemianis ilgalaikį HCV infekcijos aktualumą yra infekcijos komplikacijų nulemtas mirtingumas, kuris mokslinių tyrimų duomenimis per ateinančius 20 metų toliau didės, nors išsivysčiusiose šalyse sergamumas HCV infekcija ir mažėja [4]. Remiantis naujausiu Razavi-Shearer D. ir kt. tyrimu, pristatytu Tarptautiniame kepenų ligų kongrese 2022 m., numatoma, kad sergamumas HCC padidės 34 proc. - nuo 682 000 iki 912 000 atvejų per metus. Tuo tarpu, sergamumas HCV sumažės nuo 64 mln. 2015 m. iki 54 mln. 2030 m., t. y. 15 proc. visame pasaulyje. Tikimasi, kad sergamumas lėtine HCV infekcija sumažės 7 proc. nuo 1 521 000 iki 1 409 000 naujų atvejų per metus, o Azijoje ir Šiaurės Amerikoje jų skaičius didės. Apskaičiuota, kad 2015-2030 m. pasaulyje mirtingumas nuo HCV infekcijos padidės 3 proc. nuo 284 000 iki 293 000 mirčių per metus. Numatoma, kad sergamumas HCC padidės 9 proc. - nuo 202 000 iki 220 000 atvejų per metus. Autoriai apibendrina, kad be papildomų intervencijų beveik 12 mln. asmenų mirs anksčiau laiko nuo mirčių, kurių galima išvengti. Reikia naujoviškų gairių ir finansavimo mechanizmų, kad šalys galėtų įvykdyti tarptautinius įsipareigojimus dėl šios ligos eliminacijos [5].

Svarbu pabrėžti, kad HCV infekcijai, kaip ir bet kuriai kitai infekcijai, yra būdingi specifiniai epidemiologiniai dėsniniai ir rizikos veiksniai, kurie priklauso nuo ekonominių, socialinių bei kultūrinių ypatybių. Norint užkirsti kelią infekcijos plitimui, reikia suprasti pagrindinius HCV perdavimo kelius, nustatyti svarbiausius HCV infekcijos rizikos veiksnius ir rizikos grupes bei įvertinti šios infekcijos prevencijos galimybes, jų prieinamumą ir efektyvumą konkrečioje šalyje ar bendruomenėje. Siekiant stebėti HCV infekcijos epidemiologinius dėsningumus ir jų pokyčius, būtina nuolatinė šios infekcijos stebėseną kartu su periodiniais seroepidemiologiniais tyrimais. HCV infekcijos priežiūra ir kontrolė glaudžiai siejasi su lėtiniu hepatitu C (LHC) sergančiųjų žiniomis apie infekciją, jų požiūriu į HCV infekciją bei sergančiųjų gyvenimo kokybės vertinimu. Ši informacija padeda kurti į pacientą orientuoto (individualizuoto) gydymo ir prevencijos sistemą. Minėtą informaciją taip pat galima panaudoti keičiant užsikrėtusiojo asmens požiūrį ir elgseną bei skatinti visuomenę stebėti ir atpažinti ligos simptomus ir nedelsiant kreiptis į gydytoją. Pastaraisiais metais tai yra itin aktualu, nes LHC gydyti pradėti naudoti naujos kartos tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai (TVA), kurių veiksmingumas pilnai išgydant HCV infekciją siekia virš 95 proc.

Nuo HCV atradimo pasaulyje 1989 m. sukaupta daug mokslinės informacijos apie hepatito C virusą, jo sukiamą infekciją, kepenų pažeidimo pobūdį, galimas ligos komplikacijas ir infekcijos išėjimą. Lietuvoje reprezentatyvių populiacinių duomenų apie HCV infekcijos paplitimą yra mažai. 2010 m. penkiuose didžiuosiuose Lietuvos miestuose buvo atliktas apžvalginis anonimiškas savanorių tyrimas, kurio metu buvo tiriami HCV antikūnai [6, 7]. Pagal 2012 m. atlikto tyrimo rezultatus nustatyta, kad anti-HCV paplitimas bendroje suaugusių Lietuvos gyventojų populiacijoje svyruoja nuo 1,7 iki 2,8 proc. [6, 8]. Nustatytas HCV infekcijos serologinis paplitimas (2,78 proc.) tikriausiai buvo per didelis, nes asmenys, priklausantys HCV infekcijos rizikos grupėms, galėjo aktyviau dalyvauti atliekamuose

nemokamuose anoniminiuose tyrimuose, kur buvo atliekamas atrankinis anti-HCV testas. Neseniai paskelbtame E. Čiupkevičienės ir kt. tyrime apie HCV infekcijos epidemiologiją Lietuvoje teigiamų anti-HCV serologinių tyrimų paplitimas buvo 1,7 proc. (2,1 proc. vyrų ir 1,3 proc. moterų) [7]. E. Čiupkevičienės tyrime nustatytas HCV antikūnų paplitimas buvo panašus kaip ir kaimyninėse Baltijos šalyse: Estijoje - 1,5 - 2,0 proc. [9], Latvijoje - 2,4 proc. [10]. Kraujo perpylimas ir buvimas kraujo donoru iki 1993 m., taip pat tatuiruočių turėjimas buvo susiję su didesne HCV infekcijos tikimybe [7]. Ūminė HCV infekcija Lietuvoje buvo registruojama liga nuo 1993 m., o nuo 2001 m., kai buvo pasiektas didžiausias sergamumas, sergamumas mažėjo [6].

Lėtinė HCV infekcija Lietuvoje tapo registruojama liga tik nuo 2019 m. Kadangi HCV infekcija iš esmės yra besimptomė, oficialiai prieinami statistiniai paplitimo duomenys atspindi nacionalinę atrankinės patikros ir testavimo praktiką ir nesuteikia tikslų žinių apie HCV infekcijos paplitimą. Nors yra tyrimų, kuriuose apskaičiuotas teigiamų anti-HCV tyrimų paplitimas konkrečiose grupėse, pavyzdžiui, bendrojoje populiacijoje, pirmą kartą kraujo donorais tapusiems asmenims arba asmenims, vartojantiems švirkščiamuosius narkotikus, tačiau vien šiais duomenimis negalima remtis darant prielaidą apie nacionalinius infekcijos paplitimo įverčius. 2022 m. Kipro mokslininkų grupė, vadovaujama G. Nikolopoulos, naudodami Bajeso metodiką įvertino HCV infekcijos paplitimą 2019 m. tarp visų 15-79 m. amžiaus grupės (iš viso 2 210 788) Lietuvos gyventojų. Lietuvos gyventojai buvo suskirstyti į tris pagrindines nepersidengiančias rizikos grupes: - neseniai švirkščiamuosius narkotikus vartoję asmenys (asmenys, kurie vartojo švirkščiamuosius narkotikus per pastaruosius metus); - seniau švirkščiamuosius narkotikus vartoję asmenys; - asmenys, kurie nėra vartoję švirkščiamųjų narkotikų. Neseniai švirkščiamuosius narkotikų vartojusių ir seniau švirkščiamuosius narkotikus vartojusių asmenų paplitimas Lietuvoje buvo mažas (atitinkamai apie 0,38 proc. ir 1,02

proc.), tačiau HCV infekcijos paplitimas šiose grupėse buvo didelis - atitinkamai 56,1 proc. ir 3,9 proc. Apskaičiuotas HCV infekcijos paplitimas bendroje populiacijoje buvo 0,77 proc. (95 proc. PI: 0,72 - 0,83 proc.), t. y. gerokai mažesnis nei rizikos grupėse. Atsižvelgiant į visą informaciją, apskaičiuotas bendras LHC paplitimas Lietuvoje 2019 m. buvo lygus 1,01 proc. (95 proc. PI: 0,94 - 1,09 proc.), o tai atitinka 22 410 (95 proc. PI: 20 761 - 24 139) 15-79 metų amžiaus asmenų, sergančių lėtine HCV infekcija (G. Nikolopoulos ir kt., nepublikuoti duomenys).

Ypač svarbu paminėti tai, kad dėka modernaus šiuolaikinio gydymo infekcija tapo pilnai išgydoma. 2016 m. PSO paskelbus ambicingą pasaulinę HCV infekcijos eliminacijos strategiją, atrodė, jog visuotinę HCV infekcijos eliminaciją realu pasiekti iki 2030 m., kaip ir buvo numatyta. Tačiau šiuo metu tapo akivaizdu, kad daugumai šalių, įskaitant ir Lietuvą, pasiekti HCV eliminacijos per artimiausius 8 metus tikrai nepavyks. Vertinant Lietuvos situaciją, PSO ekspertai prognozuoja, kad HCV eliminacija Lietuvoje tikėtina tik 2050 m. ar net vėliau. Todėl dabar pasaulyje skiriamas didelis dėmesys skirtingoms šalims adaptuotų eliminacijos strategijų ir nacionalinių hepatitų programų kūrimui ir įgyvendinimui bei priežasčių, kurios trukdo eliminacijos strategijų įgyvendinimui išaiškinimui ir jų pašalinimui.

2022 m. dėl numanomo didelio besimptomų HCV nešiotojų paplitimo tarp gyventojų Lietuvos sveikatos priežiūros institucijos nusprendė mokėti skatinamąjį mokestį bendrosios praktikos gydytojams, kad jie vieną kartą per gyvenimą atliktų serologinius tyrimus dėl antikūnų prieš HCV (anti-HCV) 1945-1994 m. gimusiems gyventojams ir kasmet atliktų anti-HCV tyrimus ŽIV užsikrėtusiems asmenims, asmenims, vartojantiems narkotikus ir HCV užsikrėtusių asmenų šeimos nariams. Patikros tiklas nukreipti juos pas specialistus (infekcinių ligų specialistus ir gastroenterologus), turinčius gydymo TVA patirties. Tokia iniciatyva yra viena pirmųjų Vidurio ir Rytų Europoje.

Šio disertacinio darbo tikslas ir buvo HCV infekcijos epidemiologinių dėsningumų nustatymas bei rizikos veiksnių išaiškinimas Lietuvoje, sergančiųjų informuotumo apie HCV infekciją įvertinimas ir analizė.

2. TYRIMO TIKLAS IR UŽDAVINIAI

2.1. Tikslas

Įvertinti HCV infekcijos epidemiologinių dėsningumų tendencijas Lietuvoje, pagrindinius Lietuvos gyventojams būdingus infekcijos rizikos veiksnius, pacientų motyvaciją gydytis ir patiriamas kliūtis šios infekcijos gydymui.

2.2. Tyrimo uždaviniai:

- 1) Aprašyti ūmios HCV infekcijos atvejų, užregistruotų per Užkrečiamųjų ligų ir jų sukėlėjų valstybės informacijos sistemą, epidemiologinius duomenis Lietuvoje 2005-2018 m.
- 2) Nustatyti hepatito B viruso (HBV), hepatito C viruso (HCV) ir žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) infekcijų paplitimą, sergamumą ir perpylimo liekamąją riziką tarp Lietuvos kraujo ar jo sudedamųjų dalių donorų 2004-2018 m.
- 3) Nustatyti pagrindinius lėtinės HCV infekcijos rizikos veiksnius tarp Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų pacientų 2020-2021 m.
- 4) Įvertinti Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų pacientų, sergančių lėtiniu hepatitu C, motyvaciją gydytis ir patiriamas kliūtis šios infekcijos gydymui.

2.3. Darbo naujumas

Svarbiausi HCV infekcijos nulemtų komplikacijų ir socialinės/ekonominės naštos valdymo tikslai – išaiškinti užsikrėtusius HCV ir integruoti juos į gydymą, užkirsti kelią infekcijos plitimui ir efektyviai gydant sergančiuosius LHC, pasiekti stabilų virusologinį atsaką bei HCV infekcijos eliminaciją tiek pasaulyje, tiek Lietuvoje. Tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai efektyvūs net ir pažengusia ligos forma sergantiems ligoniams, nes pradėjus gydymą,

greitai slopinama viruso replikacija, sustabdomas ligos progresavimas, pasiekiamas pilnas viruso išnykimas, todėl yra tikimybė išvengti kepenų ligos dekomensacijos bei kepenų persodinimo. Tinkamas HCV infekcijos eliminacijos strategijos pasirinkimas konkrečiai šaliai labai svarbus veiksnys, galintis nulemti eliminacijos sėkmę ir terminą. Šiuo metu Lietuvoje žengtas pirmasis žingsnis link HCV infekcijos eliminavimo tikslų, pradėta nacionalinė patikra dėl HCV infekcijos, tačiau strateginės visa apimančios nacionalinės hepatitų eliminavimo programos, kuria vadovaujantis būtų galima efektyviai ir greitai pasiekti PSO užsibrėžto tikslo, vis dar nėra. Todėl kaupiama mokslinė informacija apie HCV infekcijos situaciją Lietuvoje yra nauja ir labai vertinga nacionalinei eliminacijos strategijai sukurti ir įgyvendinti.

HCV infekcijos serologinių žymenų paplitimas visuomenėje ar rizikos grupių asmenų tarpe bei HCV infekcijos rizikos veiksniai Lietuvoje nėra plačiai ištirti. Naujausios Europos ligų prevencijos ir kontrolės centro metinės ataskaitos duomenimis, trys šalys - Vengrija, Lietuva ir Nyderlandai – pateikė informaciją tik apie ūminio hepatito C atvejus [3]. Mūsų tyrimas apima plačią ūminio hepatito C atvejų, užregistruotų per nacionalinę užkrečiamųjų ligų stebėsenos sistemą 2005-2018 m., analizę. Mūsų žiniomis, Lietuvoje anksčiau tokia daugiametė analizė nebuvo atlikta, nors HCV infekcijos, kaip ir kitų infekcijų, prevencijai, yra labai svarbu turėti išsamius nacionalinius epidemiologinius duomenis bei vertinti jų pokyčius. Siekdami praktinio disertacinio darbo rezultatų pritaikymo atlikome atvejo-kontrolės tyrimą Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikos Infekcinių ligų centre, skirtą HCV infekcijos rizikos veiksniams įvertinti.

Kraujo ir jo sudedamųjų dalių donorų subpopuliacija pakankamai gerai atspindi bendrąją populiaciją, nes Lietuvoje kraujo ir jo sudedamųjų dalių donoriais gali tapti visi sveiki 18-65 metų amžiaus asmenys. Visiems donorams Lietuvoje privalomai atliekami kraujo plintančių virusų HBV, HCV ir ŽIV serologiniai žymenys.

Analizės metu įvertinome HBV, HCV ir ŽIV infekcijos paplitimo ir sergamumo rodiklius tarp Lietuvos kraujo ar jo sudedamųjų dalių donorų. Gauti duomenys ne tik apibūdina bendrą minėtų infekcijų epidemiologinę situaciją, bet ir leidžia pasinaudojant matematiniu modeliu įvertinti HCV perpylimo liekamąją riziką. Lietuvoje dar nebuvo publikuota esminių tyrimų apie kraujo plintančių virusų perpylimo liekamąją riziką.

Jei HCV infekcijos likvidavimą galima laikyti realiu tikslu tiek klinikiu, tiek visuomeniniu požiūriu, pagrindine kliūtimi likviduojant šią infekciją išlieka pacientų, kurie lieka "nematomi" medikams, nes nežino apie savo infekciją arba nėra linkę kreiptis į sveikatos priežiūros įstaigas ir gydytis, paieška. Siekiant užkirsti kelią HCV infekcijos plitimui strategiškai itin svarbu orientuotis į pagrindines rizikos grupes, išaiškinti užsikrėtusiuosius, taikyti adekvačias ir veiksmingas prevencijos priemones. Tačiau, mūsų žiniomis, informacijos apie infekcijos paplitimą visuomenėje ir apie pagrindines rizikos grupes trūksta, o atliktų tyrimų, vertinančių sergančiųjų LHC asmenų žinias ir požiūrį į infekciją, Lietuvoje iki šiol nebuvo. Mūsų atliktas atvejo-kontrolės tyrimas HCV infekcijos rizikos veiksnių nustatymui buvo sujungtas su sergančiųjų LHC motyvacijos ir pagrindinių kliūčių gydytis vertinimo skerspjūvio tyrimu. Taigi atlikto tyrimo rezultatai gali būti naudingi kuriant HCV infekcijos nacionalinę eliminacijos programą bei į pacientą orientuoto (individualizuoto) LHC gydymo strategiją Lietuvoje.

Tyrimo rezultatai aktualūs nacionaliniu mastu ir prisidės prie Lietuvos gyventojų sveikatos stiprinimo, nes gali padėti priimti svarbius, įrodymais pagrįstus medicininius ir visuomenės sveikatos sprendimus bei praktiškai įgyvendinti nacionalinę patikrą dėl HCV infekcijos, kuri Lietuvoje pradėta vykdyti nuo 2022 m. gegužės mėn.

3. METODAI

Tyrimas atliktas gavus Vilniaus regioninio biomedicininio tyrimų etikos komiteto leidimą (protokolo Nr. 158200-17-960-464, pakeitimo Nr. 1 (2020-LP-59), pakeitimo Nr. 2 (2021-LP-3) ir Lietuvos Respublikos Valstybinės duomenų apsaugos inspekcijos leidimą (protokolo Nr. 2R-1805(2.6-1.)). Visi pacientai ir kontrolinės grupės asmenys pasirašė sutikimus dalyvauti tyrime.

Tyrimą sudarė trys dalys: 1) Lietuvoje užregistruotų ūminio hepatito C atvejų epidemiologijos įvertinimas; 2) HBV, HCV ir ŽIV paplitimo liekamosios rizikos tarp Lietuvos kraujo ar kraujo sudedamųjų dalių donorų įvertinimas; 3) HCV infekcijos rizikos veiksnių atvejo-kontrolės tyrimas ir skerspjūvio tyrimas, skirtas įvertinti pacientų, sergančių LHC, motyvaciją ir kliūtis gydytis.

3.1. Tyrimas: “Lietuvoje užregistruotų ūminio hepatito C atvejų epidemiologijos įvertinimas”

3.1.1. HCV infekcijos stebėsenos sistema Lietuvoje ir atvejo apibrėžimas

Lietuvoje visos licencijuotos sveikatos priežiūros įstaigos privalo pranešti Nacionalinio visuomenės sveikatos centro regioniniams skyriams apie visus individualius ūminio ir lėtinio hepatito C atvejus. Lietuvoje iki 2019 m. buvo registruojami tik ūminio hepatito C atvejai. Paskirtas visuomenės sveikatos priežiūros specialistas interviu su sergančiuoju metu surenka informaciją apie klinikinius infekcijos pasireiškimus ir galimus rizikos veiksnius, elgseną bei užpildo išsamią pranešimo formą (“Pranešimas apie nustatytą per kraują ar kitą biologinę medžiagą plintančią infekciją, virusinį hepatitą B, C, D”). Visi atvejai klasifikuojami ir registruojami centralizuotoje Užkrečiamųjų ligų ir jų sukėlėjų valstybės informacijos sistemoje. Pagrindiniai duomenų šaltiniai analizei atlikti buvo Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centro kas mėnesį arba kasmet skelbiamos viešai prieinamos

Statistinės ataskaitos formos ir Nacionalinio visuomenės sveikatos centro pranešimo formų informacija.

Ūminis hepatitas C paprastai apibrėžiamas kaip kepenų uždegimas, kuriam būdinga gelta ir (arba) maksimaliai padidėjęs alaninaminotransferazės kiekis serume, pasireiškiantis šešių mėnesių laikotarpyje po užsikrėtimo hepatito C virusu. Remiantis 2008 m. balandžio 28 d. Europos Komisijos sprendimu iš dalies keičiančiu Sprendimą 2002/253/EB, nustatantį atvejų (ligų) apibrėžimus, naudotinus pateikiant duomenis apie užkrečiamąsias ligas į Bendrijos tinklą pagal Europos Parlamento ir Tarybos sprendimą Nr. 2119/98/EB, patvirtinti ūminio hepatito C atvejai turi atitikti bent vieną iš šių dviejų laboratorinių kriterijų: (1) hepatito C viruso ribonukleino rūgšties (HCV RNR) aptikimas kraujo serume ir (2) hepatito C virusui specifinių antikūnų (anti-HCV) atsako nustatymas [11]. Hepatitas C laikomas lėtiniu, kai kepenų uždegimas tęsiasi bent šešis mėnesius ar ilgiau.

Potencialių ūminio hepatito C rizikos veiksnių vertinimui, buvo naudojami 203 pranešimo formų, kurias interviu metu užpildė regioninių visuomenės sveikatos priežiūros įstaigų specialistai 2010-2017 metais, duomenys.

3.1.2. Statistinė analizė

Atlikta visų 2005-2018 m. oficialiai per Užkrečiamųjų ligų ir jų sukėlėjų valstybės informacijos sistemą užregistruotų ūminio hepatito C atvejų aprašomoji analizė pagal lytį, amžiaus grupę, gyvenamąją vietą ir Lietuvos apskritį, kurioje atvejis buvo užregistruotas.

Bendras sergamumo ūminiu hepatitu C rodiklis buvo apibrėžiamas kaip naujų atvejų skaičius, tenkantis 100 000 gyventojų per vienerių metų laikotarpį. Specifiniai sergamumo rodikliai buvo apskaičiuoti duomenims, stratifikuotiems pagal lytį, amžiaus grupę (0-24, 25-54, 55-74 ir 75+), gyvenamąją vietą (mieste ar kaime) ir Lietuvos apskritį, kurioje atvejis užregistruotas. Sergamumo rodiklio tendencijoms vertinti taikyta tiesinė regresija, o ūminio hepatito C

atvejų pokyčiams vertinti - Puasono regresija. Proporcijų skirtumams skirtingose grupėse vertinti taikytas Chi-kvadrato testas.

Kasmetinius statistinius duomenis apie Lietuvos demografinius rodiklius pagal lytį, amžių, gyvenamąją vietą ir apskritį, kurie buvo naudojami kaip veiksniai apskaičiuojant sergamumo rodiklius, pateikė Lietuvos statistikos departamentas.

3.2. Tyrimas "Hepatito B viruso, hepatito C viruso ir žmogaus imunodeficito viruso paplitimo liekamosios rizikos tarp Lietuvos kraujo ar kraujo sudedamųjų dalių donorų įvertinimas"

3.2.1. Kraujo ar jo sudedamųjų dalių donorų atranka Lietuvoje ir pagrindiniai tyrimo apibrėžimai

Kraują ar jo sudedamąsias dalis surenka ir Lietuvos ligoninėms tiekia Nacionalinis kraujo centras ir du ligoninėse veikiantys centrai. Nacionalinis kraujo centras surenka apie 67,5 proc. visų Lietuvos donacijų [12]. Pagal galiojančius teisės aktus, Lietuvoje kraują ar jo sudedamąsias dalis gali donuoti visi sveiki piliečiai nuo 18 iki 65 metų. Nacionaliniame kraujo centre visų donorų donacijos privalomai tiriamos serologiniais tyrimais dėl HBV paviršiaus antigeno (HBsAg), HCV antikūnų (anti-HCV), ŽIV-1/ŽIV-2 antikūnų, ŽIV-1 antigenų (ŽIVAg/anti-ŽIV). Nuo 2005 m. nukleorūgščių tyrimai (NAT) - HBV DNR, HCV RNR ir ŽIV RNR - atliekami visiems donorams, kurių serologiniai tyrimai dėl HBV, HCV ir ŽIV yra neigiami. Pirminių donorų donacijų NAT tyrimai atliekami kiekvienai individualiai donacijai (ID-NAT), o pakartotinių donorų donacijos tiriamos kaupinių metodu grupėse po 6 donacijas (MP6-NAT). Donacijų mėginiai, kurie buvo teigiamo kaupinių mėginio dalis, vėliau tiriami atskirai. Jei NAT tyrimai iš pradžių būna teigiami, atliekami tų donacijų patvirtinamieji tyrimai. Mūsų tyrime donacijos buvo laikomos teigiamomis, jei serologiniais arba NAT tyrimais buvo nustatytas HBV, HCV arba ŽIV žymuo ir donacija išliko teigiama po patvirtinamojo tyrimo.

Šiame tyrime pirminiais donorais buvo laikomi tie, kurie pirmą kartą davė kraujo ar jo sudedamųjų dalių ir kurių kraujas/plazma buvo tiriami dėl HBV, HCV ir ŽIV neturint ankstesnių tyrimų duomenų. Pakartotiniai donorai buvo tie, kurie anksčiau bent kartą davė kraujo ar jo sudedamųjų dalių (nebūtinai tais pačiais metais) ir kurių kraujas/plazma buvo ištirti dėl HBV, HCV ir ŽIV. Apskaičiuojant liekamąją riziką, dalis pakartotinių donorų, kurių donuotame kraujyje rasti HBV, HCV ar ŽIV žymenys, nors ankstesnės donorystės metu šių žymenų nebuvo, buvo apibrėžiami kaip donorai, kuriems įvyko serokonversija.

Kaip siūloma PSO rekomendacijose, vireminė diagnostinio lango periodo fazė (*angl.* viraemic phase of diagnostic window period - vDWP) buvo apibrėžiama kaip laikotarpis nuo viruso dalelės atsiradimo 20 ml plazmos iki momento, kai pirmą kartą atrankiniu tyrimu aptinkamas viruso žymuo. Liekamajai rizikai apskaičiuoti buvo pasirinktos trumpiausios vDWP trukmės (3.2.1 lentelė) [13].

Table 3.2.1. *Krauju plintančių virusų patikros testų, taikomų Nacionaliniame kraujo centre, vireminės diagnostinio lango periodo fazės (vDWP) trukmė*

Krauju plintantis virusas	Metai	Patikros testas naudojamas Lietuvoje	vDWP trukmė remiantis PSO rekomendacijomis
HCV	2004-2018	Antibody EIA/CLIA	60
	2012-2018 ¹	ID-NAT ²	3
ŽIV	2004-2007	Antibody EIA/CLIA	21
	2008-2018	Combo EIA/CLIA	16
	2012-2018 ¹	ID-NAT ²	4
HBV	2004-2018	Antigen EIA/CLIA	42
	2012-2018 ¹	ID-NAT ²	17

CLIA – chemiliuminescencinė imuninė analizė

EIA- fermentinė imunoanalizė

vDWP – vireminė lango periodo fazė

¹ Donorų, kuriems įvyko serokonversija, skaičius buvo apskaičiuotas kaip donorų, kurių 2012-2018 m. laikotarpiu donuotame kraujyje serologiniais ar NAT tyrimais nustatyti krauju plintančių virusų žymenys, suma

² Nacionaliniame kraujo centre NAT tyrimai atliekami arba kaupinių grupėse po šešias donacijas, arba kiekvienai individualiai donacijai. Atsižvelgdami į NAT tyrimų sudėtingumą, 2012-2018 m. laikotarpiu naudojome trumpiausią PSO siūlomą ID-NAT vDWP konkrečiam virusui [13].

3.2.2. Statistinė analizė

Retrospektyviai išanalizuoti 2004-2018 m. Nacionalinio kraujo centro metinių statistinių ataskaitų formų duomenys ir aprašyti HBV, HCV, ŽIV infekcijos paplitimo, sergamumo rodikliai bei virusų perdavimo liekamosios rizikos tendencijos.

HBV, HCV ir ŽIV infekcijos paplitimas buvo apskaičiuotas dalijant per kalendorinius metus atliktų teigiamų konkrečiam virusui (serologiniu ir NAT metodu) donacijų skaičių iš bendro tais metais atliktų donacijų skaičiaus ir išreikštas 100 000 donacijų.

Sergamumas HCV ir ŽIV infekcija buvo apskaičiuotas donorų, kuriems įvyko serokonversija, skaičių per kalendorinius metus dalijant iš visų tais metais pakartotinių donorų skaičiaus ir išreikštas 100 000 asmens metų. Sergamumo HBV infekcija paskaičiavimui panaudotas korekcijos koeficientas.

Pakartotinių donorų liekamoji rizika buvo paskaičiuota padauginus sergamumą iš taikyto krauju plintančių virusų tyrimo metodo vireminės diagnostinio lango periodo fazės trukmės. Pirminių kraujo donorų liekamoji rizika buvo paskaičiuota panaudojus korekcijos faktorių trys. Bendra liekamoji rizika apskaičiuota kaip pakartotinių ir pirminių donorų liekamosios rizikos svertinis vidurkis.

3.3. Tyrimas: “ HCV infekcijos rizikos veiksnių atvejo-kontrolės tyrimas ir skerspjuvio tyrimas, skirtas įvertinti pacientų, sergančių LHC, motyvaciją ir kliūtis gydytis“

3.3.1. Tyrimo klausimynas ir apklausos įgyvendinimas

Atvejo-kontrolės tyrimo klausimyno sudarymui buvo atlikta sisteminė literatūros apžvalga elektroninėse duomenų bazėse pagal raktinius žodžius (HCV+rizikos+faktorius) arba (HCV+epidemiologija+Lietuva). Pagrindiniai šiuose straipsniuose rasti HCV infekcijos rizikos veiksniai buvo įtraukti į savarankiškai sudarytą klausimyną. Iš pradžių klausimynas buvo patikrintas atliekant bandomąjį tyrimą, kuriame dalyvavo 15 dalyvių iš bendrosios Lietuvos populiacijos. Tyrimo dalyviai savarankiškai pildė klausimynus prižiūrint apmokytiems komandos nariams.

Tyrimo imčiai apskaičiuoti taikyta prielaida, kad narkotikų vartojimo paplitimas kontrolinėje grupėje yra 11,5 proc. Pasirinkus kriterijaus reikšmingumo lygmenį (I rūšies klaidos tikimybę) 0,05 ir kriterijaus galią 0,8, tyrimo imtis turėjo būti ne mažesnė kaip 230 tiriamųjų asmenų - 115 pacientų ir 115 kontrolinių asmenų, kad būtų galima nustatyti 2,5 karto padidėjusią riziką (apskaičiuota naudojant G*power 3.1.9.2 programinę įrangą).

Tyrimas atliktas nuo 2020 m. gruodžio mėn. iki 2021 m. balandžio mėn. Jame dalyvavo pacientai, sergantys lėtiniu hepatitu C, kurie buvo ambulatoriškai konsultuoti VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Infekcinių ligų centre, bei, susipažinę su informacija pacientui, sutiko dalyvauti tyrime, ir pasirašė Informuoto asmens sutikimo formą. Tame pačiame tyrimo centre buvo atrinkti tos pačios lyties ir amžiaus grupių (0-34 m., 35-50 m. ir 51+ m.) kontrolinės grupės tiriamieji. Kontrolinės grupės asmenų atmetimo kriterijai buvo HCV seropozityvumas, nustatytas atlikus antikūnų tyrimą (anti-HCV).

Kartu su atvejo-kontrolės tyrimu atlikome ir skerspjuvio tyrimą, kurio metu vertinome LHC sergančių asmenų motyvaciją ir

kliūtis gydytis. Asmenims, sergantiems LHC, buvo pateikiamas klausimynas su papildomais motyvacijos ir pagrindinių barjerų gydytis klausimais. Klausimų, susijusių su motyvacija gydytis, atsakymai atitiko 5 balų Likerto skalę („Visiškai sutinku“, „Sutinku“, „Visiškai nesutinku“, „Nesutinku“ ir „Neturiu nuomonės“). LHC gydymo kliūčių vertinimo skalė buvo tokia: „Ne problema“, „Nedidelė problema“ ir „Didelė problema“.

3.3.2. Statistinė analizė

Atvejo-kontrolės tyrimui išsilavinimas, šeimyninė padėtis, profesija buvo sugrupuotos į toliau aprašytas kategorijas:

- Išsilavinimas - be aukštojo išsilavinimo (pradinis, parengiamasis ir vidurinis išsilavinimas) ir su aukštuoju išsilavinimu (aukštasis neuniversitetinis ir universitetinis išsilavinimas);
- Šeimyninė padėtis - nevedęs (viengungis (-ė), išsiskyręs (-usi) ir našlys / našlė) ir gyvenantis su partneriu (įskaitant susituokusius ir sugyventinius);
- Profesija - bedarbis ir dirbantis.

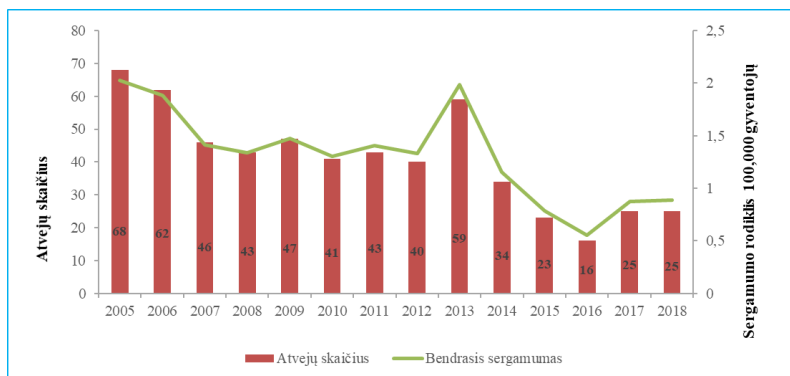
Aprašant kintamiesiems, susijusiems su sociodemografiniais ir galimais rizikos veiksniais, buvo pateikti jų dažniai, proporcijos, mediana ir interkvartilinis plotis (IKP). Proporcijoms palyginti naudotas Pirsono Chi-kvadrato testas, medianoms palyginti - Manno-Whitney U statistika. Kintamųjų ir HCV infekcijos ryšiui tirti naudota vienaveiksni logistinė regresija. Kintamieji, kurių p reikšmė vienaveiksnės analizės metu buvo mažesnė nei 0,05, buvo įtraukti į daugiaveiksni logistinės regresijos modelį. P reikšmė $< 0,05$ buvo laikoma statistiškai reikšminga.

4. REZULTATAI

4.1. Tyrimas: “Lietuvoje užregistruotų ūminio hepatito C atvejų epidemiologijos įvertinimas”

Nuo 2005 m. sausio mėn. iki 2018 m. gruodžio mėn. Lietuvoje užregistruoti 572 ūminio hepatito C atvejai ir tai sudarė 29,8 proc. visų tyrimo laikotarpiu Lietuvoje užregistruotų ūminių virusinių hepatitų atvejų.

Bendrasis sergamumo ūminiu hepatitu C rodiklis svyravo nuo 2,03 atvejo 100 000 gyventojų 2005 m. iki 0,55 atvejo 2016 m. Nuo 2007 m. iki 2012 m. bendrasis sergamumo rodiklis buvo beveik stabilus - 1,3-1,5 atvejo 100 000 gyventojų, o 2013 m. pasiekė piką (1,99 atvejo 100 000 gyventojų). Kasmet ūminio hepatito C atvejų skaičius mažėjo 7,3 proc. (0,93, 95 proc. PI 0,91-0,95, $p < 0,001$), o bendrasis sergamumo rodiklis - 0,08 atvejo 100 000 gyventojų (0,08, 95proc. PI -0,13-0,04, $p = 0,001$) (4.1.1 paveikslas).



Pav. 4.1.1. Ūminio hepatito C atvejų, užregistruotų per nacionalinę stebėsenos sistemą, skaičius ir sergamumo rodikliai Lietuvoje, 2005-2018 m.

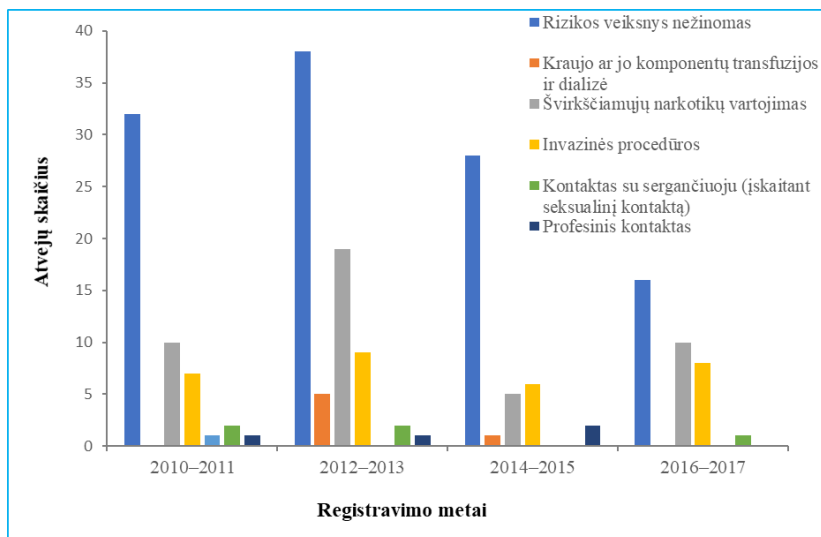
Tyrimo laikotarpiu 56,9 proc. visų užregistruotų ūminio hepatito C atvejų teko vyrams. Sergamumo ūminiu hepatitu C rodiklis

2005-2018 m. buvo gerokai didesnis tarp vyrų (1,65 atvejo 100 000 gyventojų) nei tarp moterų (1,07 atvejo 100 000 gyventojų) ($p < 0,001$; ŠS 1,54; 95 proc. PI 1,30-1,83). Pagal tyrimo rezultatus, sergamumo ūminiu hepatitu C tendenciją daugiausia lėmė 25-54 metų amžiaus asmenys (62,8 proc. visų ūminio hepatito C atvejų); ypač daug atvejų užregistruota 25-34 metų amžiaus asmenų grupėje (28,0 proc.). Tačiau ypač mažai ūminio hepatito C atvejų buvo nustatyta vaikų iki 17 metų ir vyresnių nei 75 metų žmonių grupėse. Nuo 2013 m. 55-74 metų amžiaus grupės asmenų sergamumo rodikliai buvo didėjantys.

Miesto gyventojų vidutinis metinis sergamumas ūminiu hepatitu C per visą laikotarpį buvo gerokai didesnis nei kaimo gyventojų: atitinkamai 1,62 atvejo 100 000 gyventojų ir 0,87 atvejo 100 000 gyventojų ($p < 0,001$; ŠS 1,86; 95 proc. PI 1,52-2,30). Iš visų analizuotų ūminio hepatito C atvejų net 60,1 proc. buvo užregistruoti dviejuose Lietuvos apskrityse - Kauno ir Vilniaus. Tačiau didžiausias vidutinis sergamumas stebėtas Utenos apskrityje (2,90 atvejo 100 000 gyventojų), Tauragės apskrityje (2,06 atvejo 100 000 gyventojų) ir Vilniaus apskrityje (2,01 atvejo 100 000 gyventojų).

Iš 203 Vilniaus ir Kauno apskričių gyventojų, apklaustų dėl potencialių rizikos veiksnių, tik 43,8 proc. juos nurodė. Apklausti asmenys kaip potencialų rizikos veiksnį dažniausiai nurodė švirkščiamųjų narkotikų vartojimą (49,4 proc. asmenų, nurodžiusių rizikos veiksnį), po to sekė invazinės procedūros (įskaitant medicinines procedūras, operacijas, dantų priežiūrą, tatuiravimą ar auskarų vėrimą).

Kaip matyti 4.1.2 paveiksle, švirkščiamųjų narkotikų vartojimas buvo dažniausiai nurodomas rizikos veiksnys per visą tiriamąjį laikotarpį, išskyrus 2012-2013 metus, kai apklausti asmenys rizikos veiksnium dažniau nurodė invazines procedūras. Be to, svarbu pabrėžti, kad nežinomų rizikos veiksnių skaičius 2010-2017 m. laikotarpiu nuolat mažėjo.



Pav. 4.1.2. Ūminio hepatito C atvejų skaičius pagal potencialų rizikos veiksny ir registravimo metus Vilniaus ir Kauno apskrityse, 2010-2017 m.

4.2. Tyrimas "Hepatito B viruso, hepatito C viruso ir žmogaus imunodeficitu viruso paplitimo liekamosios rizikos tarp Lietuvos kraujo ar kraujo sudedamųjų dalių donorų įvertinimas"

Nuo 2004 m. sausio mėn. iki 2018 m. gruodžio mėn. Nacionaliniame kraujo centre iš viso 754 755 kraujo donoriai davė 1 245 568 donacijas. Kasmet vidutiniškai buvo atliekama po 83 038 donacijas. Iš jų 23,51 proc. (292 827) donacijų atliko pirminiai donoriai, 76,49 proc. (952 741) – pakartotiniai donoriai. Pakartotiniai donoriai sudarė 61,20 proc. (nuo 47,38 iki 71,17 proc. per metus) visų donorų. Nacionaliniame kraujo centre per metus kiekvienas donoras vidutiniškai atliko 2,06 donacijų (vidutinis tarpdonacinis intervalas buvo 177,66 dienos). Per 15 metų laikotarpį tarpdonacinis intervalas padidėjo nuo 107,65 dienos 2005 m. iki 211,69 dienos 2018 m. ($\beta=5,80$, 95 proc. PI 3,037-8,563, $p=0,001$).

Didžiausias bendras HCV infekcijos paplitimas buvo nustatytas 2008-2009 m. - 777,43 atvejo 100 000 donorų. Iki 2016-2017 m. jis nuolat mažėjo ir siekė 151,98/100 000 donacijų. Bendras HBV infekcijos paplitimas per tiriamąjį laikotarpį sumažėjo nuo 402,76/100 000 donacijų (2004-2005 m. laikotarpiu) iki 108,09/100 000 donacijų (2014-2015 m. laikotarpiu); bendras ŽIV infekcijos paplitimas sumažėjo nuo 88,17/100 000 donacijų (2006-2007 m. laikotarpiu) iki 7,07/100 000 donacijų (2016-2017 m. laikotarpiu). Tiriamuoju laikotarpiu buvo stebima statistiškai reikšminga ŽIV infekcijos (β -4,61, 95 proc. PI -7,02-2,20, $p=0,001$), HBV infekcijos (β -26,36, 95 proc. PI -32,73-19,98, $p<0,0001$) ir HCV infekcijos (β -49,81, 95% CI -65,64-33,98, $p<0,0001$) paplitimo mažėjimo tendencija.

Vidutinis sergamumas HBV infekcija per 15 metų tyrimo laikotarpį buvo 349,59 atvejo 100 000 gyventojų per metus ir sumažėjo nuo 2730,08 atvejo 100 000 asmens metų 2005 m. iki 7,20 atvejo 100 000 asmens metų 2014 m. Vidutinis sergamumas HCV infekcija buvo 390,21 atvejo 100 000 asmens metų (nuolat mažėjo nuo 2310,18 atvejo 100 000 asmens metų 2005 m. iki 31,71 atvejo 100 000 gyv. per metus 2017 m.). Vidutinis sergamumas ŽIV infekcija buvo 50,53 atvejo 100 000 asmens metų (sumažėjo nuo 235,43 atvejo 100 000 asmens metų 2005 m. iki 6,08 atvejo 100,000 asmens metų 2016 m.) (4.2.1 lentelė).

Vidutinė bendra liekamoji HBV, HCV ir ŽIV perpylimo rizika tiriamuoju laikotarpiu atitinkamai buvo 570,04, 807,14 ir 35,72/1 000 000 donacijų (4.2.1, 4.2.2, 4.2.3 lentelės). Tyrimo laikotarpiu buvo stebima statistiškai reikšminga kiekvieno kraujo perduodamo viruso liekamosios rizikos mažėjimo tendencija, įskaitant bendrąją liekamąją riziką ir liekamąją riziką, susijusią su pakartotine donacija ir pirmine donacija.

Lentelė 4.2.1. Kasmetiniai Nacionalinio kraujo centro donorų sergamumo rodikliai ir liekamoji ŽIV perdavimo rizika 2005-2018 m.

Metai	Pakartotinių donorų skaičius	Pakartotinių donorų sergamumas 100 000 asmens metų	Liekamoji rizika 1 000 000 pakartotinių donacijų	Liekamoji rizika 1 000 000 pirminių donacijų	Bendra liekamoji rizika 1 000 000 donacijų
2004	39733	_1	_1	_1	_1
2005	42173	235,43	135,45	406,36	200,37
2006	50676	162,11	93,27	279,81	136,96
2007	52975	91,06	52,39	157,17	82,61
2008	59706	35,35	15,49	46,48	25,44
2009	60019	7,20	3,16	9,47	4,38
2010	72663	31,92	13,99	41,98	19,88
2011	59615	13,67	5,99	17,97	9,13
2012	56332	38,91	4,26	12,79	6,47
2013	37776	36,08	3,95	11,86	5,97
2014	39915	11,02	1,21	3,62	1,67
2015	45525	19,88	2,18	6,54	3,43
2016	47109	6,08	0,67	2,00	0,92
2017	44890	9,51	1,04	3,13	1,45
2018	45648	9,23	1,01	3,04	1,40
Vidurkis	50317	50,53	23,86	71,59	35,72

Lentelė 4.2.2. *Kasmetiniai Nacionalinio kraujo centro donorų sergamumo rodikliai ir liekamoji HCV perdavimo rizika 2004-2018 m.*

Metai	Pakartotinių donorų skaičius	Pakartotinių donorų sergamumas 100 000 asmens metų	Liekamoji rizika 1 000 000 pakartotinių donacijų	Liekamoji rizika 1 000 000 pirminių donacijų	Bendra liekamoji rizika 1 000 000 donacijų
2004	39733	488,24	802,59	2407,77	1089,22
2005	42173	2310,18	3797,56	11392,68	5617,50
2006	50676	655,35	1077,29	3231,88	1581,92
2007	52975	508,40	835,73	2507,20	1317,84
2008	59706	325,19	534,56	1603,69	877,82
2009	60019	239,93	394,40	1183,21	547,77
2010	72663	147,63	242,69	728,06	344,73
2011	59615	246,03	404,43	1213,30	616,22
2012	56332	362,17	29,77	89,30	45,14
2013	37776	198,47	16,31	48,94	24,62
2014	39915	102,85	8,45	25,36	11,70
2015	45525	127,25	10,46	31,38	16,47
2016	47109	75,94	6,24	18,73	8,65
2017	44890	31,71	2,61	7,82	3,63
2018	45648	33,86	2,78	8,35	3,84
Vidurkis	50317	390,21	544,39	1633,18	807,14

Lentelė 4.2.3. Kasmetiniai Nacionalinio kraujo centro donorų sergamumo rodikliai ir liekamoji HBV perdavimo rizika 2004-2018 m.

Metai	Pakartotinių donorų skaičius	Pakartotinių donorų sergamumas 100 000 asmens metų	Liekamoji rizika 1 000 000 pakartotinių donacijų	Liekamoji rizika 1 000 000 pirminių donacijų	Bendra liekamoji rizika 1 000 000 donacijų
2004	39733	172,96	199,02	597,05	270,09
2005	42173	2730,08	3141,47	9424,40	4646,98
2006	50676	1217,76	1401,25	4203,76	2057,63
2007	52975	191,57	220,44	661,32	347,60
2008	59706	253,90	292,16	876,49	479,77
2009	60019	110,83	127,53	382,59	177,12
2010	72663	114,30	131,52	394,57	186,83
2011	59615	107,51	123,71	371,14	188,50
2012	56332	146,28	68,13	204,39	103,33
2013	37776	42,37	19,73	59,20	29,79
2014	39915	7,20	3,35	10,06	4,64
2015	45525	7,65	3,56	10,69	5,61
2016	47109	19,26	8,97	26,91	12,43
2017	44890	41,86	19,49	58,48	27,17
2018	45648	20,34	9,48	28,43	13,08
Vidurkis	50317	345,59	384,65	1153,97	570,04

4.3. Tyrimas: “ HCV infekcijos rizikos veiksnių atvejo-kontrolės tyrimas ir skerspjuvio tyrimas, skirtas įvertinti pacientų, sergančių LHC, motyvaciją ir kliūtis gydytis”

Tyrimė dalyvavo 119 sergančiųjų LHC ir 119 kontrolinės grupės tiriamųjų asmenų. Dauguma tyrimo dalyvių buvo vyrai (63,9 proc. visų tyrimo dalyvių), daugiausia priklausantys dviem amžiaus grupėms - 35-50 metų (38,2 proc. visų vyrų) ir 51+ metų (37,5 proc. visų vyrų). Tyrimo dalyvių amžiaus mediana buvo 44 (IKP 35-55,25) metai.

Siekiant išanalizuoti sociodemografinių ir galimų rizikos veiksnių sąsajas su HCV infekcija, buvo atliktos vienaveiksnė ir daugiaveiksnė regresijos. Vienaveiksnė regresinė analizė parodė, kad stipriausiai su lėtiniu hepatitu C susiję rizikos veiksniai yra švirkščiamųjų narkotikų vartojimas, įkalinimas ir anti-HBc nustatymas atlikus laboratorinius tyrimus: švirkščiamųjų narkotikų vartojimas šansų santykį sirgti lėtiniu hepatitu C, palyginti su kontroline grupe, padidino 16,97 karto, įkalinimas - 13,65 karto, o anti-HBc nustatymas - 7,8 karto (4.3.1 lentelė). Taip pat nustatėme, kad tiriamųjų, turinčių aukštąjį išsilavinimą šansų santykis sirgti lėtiniu hepatitu C buvo 3,45 karto mažesnis nei tiriamųjų, neturinčių aukštojo išsilavinimo. Didesnės (>700 EUR) pajamos ir buvimas vyru, turinčiu lytinių santykių su vyru, taip pat mažino tikimybę sirgti lėtiniu hepatitu C: atitinkamai 2,38 ir 4,17 karto.

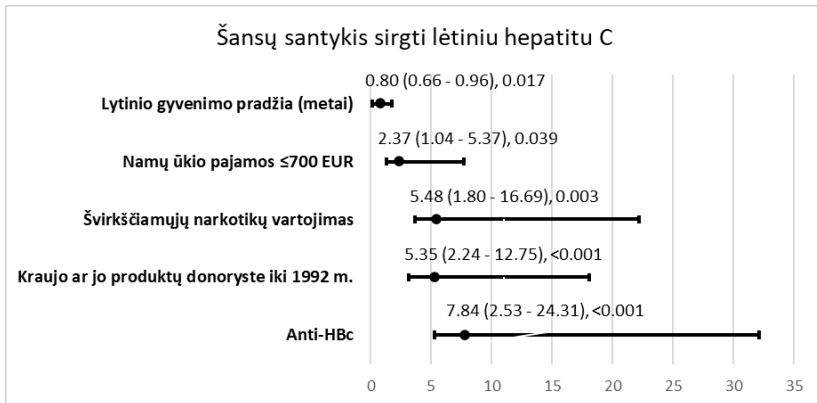
Tyrimo rezultatai parodė, kad lytinio gyvenimo pobūdis yra labai susijęs su rizika susirgti lėtiniu hepatitu C. Kaip aprašyta 4.3.1 lentelėje, 1-2 lytinius partnerius turinčių asmenų užsikrėtimo HCV infekcija rizika buvo 3,16 karto mažesnė, palyginti su 10 ir daugiau partnerių turinčiais asmenimis.

Lentelė 4.3.1. HCV infekcijos sąsajos su nagrinėtais sociodemografiniais ir potencialiais rizikos veiksniais

Sociodemografiniai ir potencialūs rizikos veiksniai	Šansų santykis	95 proc. PI	p
anti-HBc (+)	7,8	3,32-18,33	<0,001
Asmuo gydomas dėl ŽIV	0,49	0,25-0,98	0,044
Bedarbis	6,14	2,59-14,55	<0,001
Išsilavinimas:			
Su aukštesniu išsilavinimu	0,29	0,17-0,49	<0,001
Pajamos:			
>700 EUR	0,42	0,25-0,71	0,001
Kraujo ar jo sudedamųjų dalių donavimas iki 1992 m.	2,13	1,10-4,11	0,025
Iškalimas	13,65	5,56-33,51	<0,001
Švirkščiamųjų narkotikų vartojimas	16,97	7,29-39,50	<0,001
Vyras, turintis lytinių santykių su vyrais	0,24	0,07 – 0,76	<0,001
Tatuiruotė ar auskarų vėrimas	1,93	1,14-3,26	0,015
Pirmųjų lytinių santykių amžius	0,68	0,59 – 0,74	<0,001
Seksualinių partnerių skaičius:			
Nei vieno	0,54	0,14 – 2,09	0,378
1-2	0,32	0,16 – 0,64	0,001
3-9	0,55	0,29 – 1,05	0,070
>=10	Ref		

Galutinis daugiaveiksnės regresijos modelis pateiktas 4.3.1 paveiksle parodė, kad reikšmingai didesnė HCV infekcijos rizika buvo susijusi su anti-HBc aptikimu (ŠS 7,84; 95 proc. PI 2,53-24,31, $p<0,001$), kraujo ar jo produktų donoryste iki 1992 m. (ŠS 5,35; 95 proc. PI 2,24-12,75; $p<0,001$), švirkščiamųjų narkotikų vartojimu (ŠS 5,48; 95 proc. PI 1,80-16,69, $p=0,003$) ir mažomis pajamomis (ŠS

2,37; 95 proc. PI 1,04-5,37, $p=0,039$). Lytinio gyvenimo pradžios atidėjimas vieneriais metais lėtinio hepatito C šansų santykį sumažino 1,25 karto (ŠS 0,80; 95 proc. PI 0,66 - 0,96; $p=0,017$).



4.3.1 pav. Su lėtiniu hepatitu C susijusių sociodemografinių ir potencialių rizikos veiksnių daugiaveiksnės regresijos modelis

Keturi veiksniai, labiausiai skatinantys pradėti LHC gydymą, atsižvelgiant į dalyvių, kurie visiškai sutiko arba sutiko su teiginiu, procentinę dalį, buvo šie: "Galimos sveikatos problemos ateityje dėl HCV infekcijos negydymo" (91,6 proc. dalyvių visiškai sutiko arba sutiko su teiginiu), "Teigiamas poveikis gyvenimo kokybei" (95,8 proc.), "Galimas infekcijos perdavimas šeimos nariams ir draugams" (77,3 proc.), "Galimybė gauti informacijos gydymo metu" (62,2 proc.).

Labiausiai atgrasantys nuo gydymosi veiksniai buvo šie: "Stigmatizacija" (52,1 proc. dalyvių visiškai sutiko arba sutiko su šiuo teiginiu), "Šalutinis gydymo poveikis" (31,9 proc.), "Šeimos narių ir draugų paramos stoka" (41,2 proc.).

4.3.2 lentelės duomenimis, tyrimo dalyviai kaip pagrindinę kliūtį, trukdančią pradėti LHC gydymą, nurodė "Stigmatizaciją" (55,5 proc. respondentų tai laiko kliūtimi). Kaip nedideles problemas, trukdančias pradėti LHC gydymą, tyrimo dalyviai įvardijo

"Asmeninių žinių apie HCV infekciją trūkumą" (43,7 proc. respondentų), "Finansinių išteklių HCV infekcijos gydymui trūkumą" (33,6 proc.) ir "Atstumą iki sveikatos priežiūros įstaigos, kurioje konsultuojama dėl HCV infekcijos arba skiriamas LHC gydymas" (29,4 proc.).

Lentelė 4.3.2. *Pagrindinių barjerų, trukdančių pradėti LHC gydymą, pasiskirstymas procentais (%)*

Barjeras	Ne problema	Nedidelė problema	Didelė problema
Tolimas atstumas iki sveikatos priežiūros įstaigos, kurioje konsultuojama dėl hepatito C viruso infekcijos arba skiriamas LHC gydymas	67,2	29,4	3,4
Transporto, reikalingo susiekti su sveikatos priežiūros įstaiga, kurioje konsultuojama dėl hepatito C viruso infekcijos arba skiriamas LHC gydymas, trūkumas	68,9	27,7	3,4
Medicinos personalo, tinkamai apmokyto gydyti ir bendrauti su asmenimis sergančiais LHC, trūkumas	77,3	19,3	3,4
Psichologų ir socialinių darbuotojų, galinčių padėti spręsti sergančių LHC, psichinės sveikatos problemas, trūkumas	67,2	19,4	3,4
Sergančiųjų LHC stigmatizavimas	44,5	42,9	12,6
Palaikymo darbe ir šeimoje nebuvimas	64,7	28,6	6,7
Asmeninių žinių apie HCV infekciją trūkumas	49,6	43,7	6,7
Finansinių išteklių HCV infekcijos gydymui trūkumas	59,7	33,6	6,7

IŠVADOS

- 1) Vertinant ūminio hepatito C epidemiologinius dėsningumus Lietuvoje nustatyta, kad tipinis sergantysis yra vyriškos lyties asmuo, 25-34 metų amžiaus miesto gyventojas. Tik 43,8 proc. į analizę įtrauktų tiriamųjų nurodė galimą ekspozicijos šaltinį. Tai rodo, kad rizikos veiksnių vertinimas turėtų būti tobulinamas atliekant išsamius naujai išaiškintos hepatito C viruso infekcijos atvejų tyrimus.
- 2) Nors liekamoji rizika užsikrėsti krauju plintančiais virusais kraujo ar jo sudedamųjų dalių donavimo metu Lietuvoje yra minimali ir mažėjanti, ji vis dar yra viena didžiausių, palyginti su kitomis Europos šalimis. Visi kraujo ar jo sudedamųjų dalių donorai Lietuvoje yra tiriami dėl krauju plintančių infekcijų HBV, HCV ir ŽIV, tačiau vis dar reikalingi papildomi duomenys apie HCV infekcijos perdavimo kelius bendrojoje populiacijoje.
- 3) Kraujo ar jo sudedamųjų dalių donavimas iki 1992 m., įkalinimas, švirkščiamųjų narkotikų vartojimas, lytinio gyvenimo pobūdis, persirgta HBV infekcija, žemesnis išsilavinimas, mažos namų ūkio pajamos ir nedarbas – pagrindiniai HCV infekcijos rizikos veiksniai, būdingi abiejų lyčių ir visų amžiaus grupių asmenims
- 4) Žinios apie lėtinės HCV infekcijos pasekmes ir galimas komplikacijas negydant LHC ir sergančiųjų žinios apie gydymo veiksmingumą bei saugumą nulemia pacientų apsisprendimą pradėti ir baigti gydymą. Pagrindinė kliūtis apsisprendžiant dėl LHC gydymo - stigmatizacija. Kitos reikšmingos kliūtys, nulemiančios atsisakymą gydytis LHC: žinių apie HCV infekciją trūkumas ir finansinių išteklių trūkumas, susijęs su patekimu į gydymo įstaigas. Nurodyti socialiniai bei ekonominiai veiksniai yra svarbūs planuojant HCV infekcijos prevencijos ir eliminacijos strategijas.

PRAKTINĖS REKOMENDACIJOS

Mūsų atliktas tyrimas rodo, kad sergamumas HCV infekcija Lietuvoje nuolat mažėja, tačiau yra beveik dvigubai didesnis nei Europos Sąjungos/Europos ekonominės erdvės šalyse. Panašios tendencijos nustatytos ir Lietuvos kraujo donorų tyrimo metu. Nors padaryta didelė pažanga gerinant lietuvių žinias apie HCV infekciją ir jos diagnozavimą, reikia dar daugiau nuveikti, kad apskritai būtų pagerintas infekcijos išaiškinimas, ypač tiems žmonėms, kurie turi arba turėjo infekcijos rizikos veiksnių. Be to, reikia užtikrinti pacientų, kuriems diagnozuotas lėtinis hepatitas C, nukreipimą gydymui šiuolaikine antivirusine terapija TVA. Kai kurios praktinės rekomendacijos, pagrįstos mūsų tyrimo rezultatais galėtų būti šios:

- Patikimi esamos situacijos epidemiologiniai duomenys yra būtini formuojant nacionalinę politiką. Su HCV infekcija susijusių ligų naštos įvertinimas svarbus rengiant nacionalinę HCV infekcijos eliminacijos strategiją. Vien tik didelės rizikos ar tam tikrų amžiaus grupių asmenų atrankinė patikra yra mažiau ekonomiškai efektyvi nei visos populiacijos tyrimai. Lietuvos sveikatos priežiūros institucijos nusprendė visuomenės patikrą dėl HCV infekcijos pradėti nuo gimimo kohorta pagrįstos atrankinės patikros (vienkartinis tyrimas) 1945-1994 m. gimusiems gyventojams ir kasmetinio HCV tyrimo asmenims, vartojantiems narkotikus ir užsikrėtusiems ŽIV. Norint parengti veiksmingą nacionalinę strategiją, įskaitant nacionalines gyventojų atrankinės patikros programas, siekiant eliminuoti HCV infekciją ir pasiekti PSO tikslus iki 2030 m., reikia atnaujinti epidemiologinius duomenis.
- Pirmasis HCV infekcijos patikros programos etapas Lietuvoje pradėtas 2022 m. gegužės mėn. apima tik kelių

rizikos grupių nemokamą ištyrimą dėl HCV infekcijos. Verta paminėti, kad mūsų analizė ir visoje Europoje atlikti tyrimai nurodo ir kitus papildomus rizikos veiksnius (kraujo ar kraujo produktų donorystė iki 1992 m., anksčiau darytos tatuiruotės ar auskarų vėrimas, buvęs ar esamas įkalinimas ir t. t.), kurie leidžia manyti, kad nustatytų HCV infekcijos atvejų skaičius turėtų būti didesnis. Visos suinteresuotos šalys turėtų stengtis didinti sveikatos priežiūros specialistų informuotumą apie HCV infekciją ir nacionalines HCV infekcijos tyrimų gaires. Kitas žingsnis - didinti testavimo dėl HCV infekcijos apimtis įtraukiant vis naujas rizikos grupes, ypač tas, kurios turi didelę pakartotinio užsikrėtimo po sėkmingo gydymo riziką.

- LHC priežiūros ir gydymo paslaugų teikėjai turėtų toliau bendradarbiauti su visuomenės sveikatos centrais, pirminės ir antrinės sveikatos priežiūros specialistais, pacientų organizacijomis ir kitomis suinteresuotosiomis šalimis, kad supaprastintų sergančių HCV infekcija asmenų siuntimo į gydymo įstaigas procedūras ir užtikrintų priežiūros tęstinumą (pvz. išeinant iš laisvės atėmimo įstaigų į bendruomenę), taip pat siekti sudaryti galimybę gauti LHC gydymą pirminės ir antrinės sveikatos priežiūros įstaigose, įskaitant psichikos sveikatos centrus, priklausomybės ligų gydymo centrus, įkalinimo įstaigas, benamių tarnybas ir kitas įstaigas. Mūsų tyrimas nustatė nemažai kliūčių LHC gydymui, kurios ypač aktualios pažeidžiamoms gyventojų grupėms. Taigi, reikia stengtis eliminuoti socialinius ir demografinius skirtumus ir laikytis į pacientą orientuoto požiūrio. Atvejo tyrimas turėtų būti sustiprintas regioniniuose visuomenės sveikatos centruose, nes visuomenės sveikatos specialistai gali būti puikūs

patarėjai sveikatos priežiūros specialistams rengiant į asmenį orientuotą gydymo planą.

- Asmenys, vartojantys švirkščiamuosius narkotikus, yra viena iš pagrindinių HCV infekcijos rizikos grupių Lietuvoje, o HCV infekcijos paplitimo mažėjimas yra glaudžiais susijęs su efektyviu asmenų, turinčių priklausomybę, gydymu. Kadangi žalos mažinimas tarp švirkščiamųjų narkotikų vartotojų vis dar nėra optimalus, specialistai, planuojantys ir teikiantys pagalbą priemonės priklausomiems asmenims, turėtų plėsti visų paslaugų (įskaitant pakaitinę opioidų terapiją, adatų ir švirkštų keitimo programas bei pacientų informavimą) prieinamumą.

LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. World Health Organization. Hepatitis C. Fact sheet. 24 June 2022.
2. Sadeghi F, Saleho-Vaziri M, Almasi-Hashiani A, Gholami-Fesharaki M, Pakzad R and et al. Prevalence of hepatitis C virus genotypes among patients in countries of the Eastern Mediterranean regional office of WHO (EMRO): a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2016; Apr; 16(4): e35558.
3. European Centre for Disease Prevention and Control. Hepatitis C. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2019. Stockholm: ECDC. 2021.
4. Razavi H, Elkhoury AC, Elbasha E, Estes C, Pasini K and et al. Chronic hepatitis C virus (HCV) disease burden and cost in the United States. *Hepatology*. 2013;57:2164-2170.
5. Razavi-Shearer D, Blach S, Gamkrelidze I, Estes C, Mooneyhan E. The disease burden of hepatitis B and hepatitis C from 2015 to 2030: the long and winding road. *International Liver Congress 2022. ILC 2022; OS050*.
6. Liakina V, Valantinas J. Anti-HCV prevalence in the general population of Lithuania. *Medical Science Monitor*. 2012, 18, 28–35.
7. Ciupkeviciene E, Petkeviciene J, Sumskiene J, Dragunas G, Dabravalskis S, Kreivenaite E, Telksnys T, Urbonas G, Kupcinskas L. Hepatitis C Virus Epidemiology in Lithuania: Situation before Introduction of the National Screening Programme. *Viruses* 2022, 14, 1192.
8. Žagminas K, Ambrozaitis A, Guobužaitė A, Balčiūnienė, Stiklerytė A and et al. Seroepidemiology of hepatitis A, B and C in Lithuania. In *Proceedings of the Abstracts of 5th Nordic–Baltic Congress on Infectious Diseases “Towards Optimal Diagnostics and Management”*, Sankt-Petersburg, Russia, 22–25 May 2002; p. 59.

9. Mansberg K, Kull K, Salupere R, Prükk T, Margus B. and et al. A Population-Based Surveillance Study on the Epidemiology of Hepatitis C in Estonia. *Medicina* 2018, 54, 9.
10. Tolmane I, Rozentale B, Keiss J, Arsa F, Brigis G, Zvaigzne, A. The prevalence of viral hepatitis C in Latvia: A population based study. *Medicina* 2011, 47, 532–535.
11. European Commission Decision of 28 April 2008 Amending Decision 2002/253/EC Laying Down Case Definitions for Reporting Communicable Diseases to the Community Network under Decision No 2119/98/EC of the European Parliament and of the Council.
12. Lithuanian Institute of Hygiene. Data for year 2018 from National blood donor's registry. 2019, Vilnius.
13. World Health Organization Regional Office for the Eastern Mediterranean. Strategic framework for blood safety and availability 2016-2025. 2017;5-6.

PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS

1. Samanta Grubyte, Jurgita Urboniene, Laura Nedzinskiene, Ligita Jancoriene. The Epidemiological Patterns of Hepatitis C in Lithuania: Changes in Surveillance from 2005 to 2018. *Medicina* (Kaunas). 2021 Oct 17;57(10):1120. doi: 10.3390/medicina57101120.
2. Samanta Grubyte, Jurgita Urboniene, Laura Nedzinskiene, Auguste Jelinskaite, Kestutis Zagminas, Arvydas Ambrozaitis, Ligita Jancoriene. Prevalence, incidence and residual risk of transfusion transmitted viruses (HBV, HCV and HIV infections) in Lithuanian blood donors from 2004 to 2018: The incidence/window-period model study. *PLoS One*. 2021 Feb 19;16(2):e0246704. DOI: 10.1371/journal.pone.0246704.

TRUMPOS ŽINIOS APIE DISERTANTĄ

SAMANTA GRUBYTĖ

El. paštas: grubyt.samanta2@gmail.com

Mobil. tel. numeris: +370 609 40984

Darbovietės:

2018- iki šiol

Parexel International, Lietuva;
jaunesnioji klinikinių tyrimų sutarčių grupės
vadovė

2018-2022

Parexel International, Lietuva;
klinikinių tyrimų asistentė

2019-2021

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas;
jaunesnioji mokslo darbuotoja

2014-2018

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas;
doktorantūros studijų koordinatorė

2012-2014

Nacionalinio visuomenės sveikatos centro
Vilniaus departamentas;
visuomenės sveikatos
specialistė/epidemiologė

IŠSILAVINIMAS:

2012-2014

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Visuomenės sveikatos magistras

2008-2012

Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas

Visuomenės sveikatos bakalauras

Vilnius University Press
9 Saulėtekio Ave., Building III, LT-10222 Vilnius
Email: info@leidykla.vu.lt, www.leidykla.vu.lt
Print run copies 30